Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg.
Vorstand: Professor Dr. F. Flury.

Resorption von Giften und Arzneimitteln durch die Haut.

Inaugural-Dissertation
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Ferdinand Winheim
aus Unterdürrbach/Würzburg.

1939

Buchdruckerei Richard Mayr, Würzburg

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg.

Berichterstatter: Professor Dr. F. Flury.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

In Dankbarkeit
meinen lieben Eltern gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543524_0015

Übersicht.

In der Einleitung werden die anatomisch-physiologischen und chemisch-physikalischen Voraussetzungen für die Hautresorption erörtert, wobei näher auf die Osmose, Filtration und Diffusion eingegangen wird, ebenso werden die rein mechanischen und elektrischen Vorgänge berücksichtigt.

Im Hauptteil wird ein Literaturnachweis über die Resorptionsmöglichkeit einzelner Stoffe gebracht, und zwar in der Reihenfolge: Anorganische Gifte, Organische Gifte, Gase und Lösungsmittel, Schlafmittel, Alkaloide, Pflanzenstoffe, Hormone und resorptionsfördernde Mittel.

Zum Schluß wird auf die praktische Bedeutung der Hautresorption für

Physiologie,
Arzneitherapie,
Balneologie,
Toxikologie,
Gewerbehygiene,
Luftschutz,

hingewiesen.

Einleitung.

Der hochentwickelte Bau der tierischen Lebewesen bedingt eine immer weiter vorgetriebene Arbeitsteilung. So haben bestimmte Organe die gewaltige Arbeitsleistung der Resorption und Exkretion übernommen. Die Haut, in der Hauptsache ein Schutzorgan, hat ihre Bedeutung nach beiden Richtungen hin nicht verloren. Zumeist sind aber die Leistungen der Haut als Exkretionsorgan besser bekannt, während man der Resorptionsfähigkeit der Haut weniger Beachtung schenkte. Noch heute herrschen vielfach falsche und unklare Anschauungen.

Am Beispiel des Gasstoffwechsels läßt sich die Rolle der Haut bei diesen antagonistischen Kräften klarmachen. Schierbeck hat die Menge der durch die Haut nach außen wandernden Kohlensäure auf 7—8 g pro die berechnet, während Zuelzer den Sauerstoff, der aus der den Körper umgebenden Luft absorbiert wird, mit 5 g pro die angibt, also bei beiden ist die Menge sehr klein und für den allgemeinen Stoffwechsel belanglos, nicht aber für die Lebensvorgänge in der Haut selbst. Besonders hinsichtlich der Resorption des Sauerstoffs ist dieser Vorgang nicht ohne Bedeutung, wie Unna feststellt: also funktioniert die Haut als Atmungsorgan — wenn auch nur für den eigenen Bedarf — kraft ihrer Exkretions- und Resorptionsfähigkeit.

Mit der phylogenetischen Entwicklung tritt die Hautresorption an Bedeutung zurück. Aber die Tatsache, daß die Haut bei den Kaltblütern in dieser Hinsicht eine bedeutende Rolle spielt, spricht dafür, daß eine völlige Undurchlässigkeit in anderen Fällen nicht zu erwarten ist.

Mit Verzar verstehen wir unter dem Begriff Resorption im allgemeinen das Eintreten von Substanzen, die sich außerhalb der Gefäßwand befinden, in das Blut.

Folgende Punkte sind dabei zu beachten:

1. Resorption kann überall dort stattfinden, wo Kapillaren sind.
2. Der Flüssigkeitsaustausch durch die Kapillarwand erfordert aber, daß die Substanzen in einem Lösungsmittel gelöst sind.
3. Durch sekundäre Vorgänge können aber auch nicht diffusible, kolloidale Substanzen in die Blutbahn gelangen.

Anatomie.

Auf die Haut angewandt spielt vor allem der anatomische Bau eine Rolle. Das histologische Querschnittsbild der Haut gibt eine klare Antwort auf die Frage, welchen Weg ein Stoff nehmen muß, um zu den Kapillaren der Haut zu gelangen. Legt man neben das histologische Präparat einer Dünndarmzotte ein solches der Haut, so liegt der Unterschied offen zutage. Die Zotte, ein Organ mit optimaler, resorbierender Fähigkeit, besitzt eine einzige Zylinderzellenschicht mit zahlreichen Kapillargefäßen, die dicht an die Basalmembran herantreten. Günstiger und kürzer kann ein Resorptionsweg nicht sein. Auf der anderen Seite der Haut finden wir eine starke Horn- und Plattenepithelschicht, die Entfernung der Kapillaren von der Oberfläche ist verhältnismäßig groß. Aus diesen Gründen kann eine Diffusion nur langsam und mengenmäßig gering stattfinden. So müßte man nach dem anatomisch-histologischen Bild zu dem Schluß kommen, daß die Haut zur Resorption völlig ungeeignet ist. Wie verhält es sich damit bei näherer Betrachtung? Vielleicht ist es besser, Organe zu vergleichen, bei denen ähnliche Verhältnisse bestehen, z. B. Magenschleimhaut und äußere Haut. Beide besitzen eine relativ hohe Undurchlässigkeit. Nun kommt noch als physiologische Besonderheit hinzu, daß der Flüssigkeitsstrom aus den zahlreichen Drüsen der Magenschleimhaut resorptionshemmend wirken muß, bei der Haut spielt die Schweißabsonderung dieselbe Rolle.

Bevor näher auf die feinere Anatomie der Haut eingegangen wird, dürfen zwei Schichten besonderer Art nicht übergangen werden: Luftschicht und Wachshülle. Die Luftschicht schmiegt sich der Haut nahe an bis in die Poren hinein und ist mit Wasserdampf gesättigt. (Dunsthülle Unnas.) Von Dalmady hat auf ihre Bedeutung bei Anwendung von Salben und Wasser hingewiesen.

Die Wachshülle besteht aus Hautfetten mit bestimmtem Cholesteringehalt. Ihre Bedeutung als resorptionshindernder Faktor wurde vielfach überschätzt, wie Filehne betont.

Die eigentliche Hornschicht ist bei ihrem wabenartigen Charakter als ein Sieb mit großen Poren anzusprechen, von einer Undurchlässigkeit kann bei diesem Aufbau keine Rede sein (Süßmann). Vielmehr können in diese tote, aufgelockerte Zone so gut wie alle Stoffe gelangen ohne größere Schwierigkeiten überwinden zu müssen, da die Hornhautzellen ein großes Quellungsvermögen haben.

Eine gemeinsame Eigenschaft haben diese drei erstgenannten Schichten, die chemischer Natur ist, sie sind fast durchweg stark sauer, eine Reaktionsweise, die alle Lebensvorgänge lähmt. Heuss hat als erster nachgewiesen, daß die Hornhaut sauer reagiert. Neuerdings hat Schmidtmann für die Hornschicht der Säugetiere einen

pH-Wert von 5,9 gefunden, Sharlit und Scheer berechneten für die Hornschicht der menschlichen Haut einen pH-Wert von 5,5.

Auch die Wachshülle reagiert ebenfalls stark sauer, so hat Talbert für Arbeitsschweiß einen pH-Wert von 6,4 und für Hitzeschweiß einen von 5,7 gefunden. Schließlich haben Schade und Marchinioni für die Hülle der Haut pH-Werte von 5,0—3,0 gefunden.

Diese saure Reaktion mit ihrem lebensfeindlichen Charakter hat nach Schmidtmann (s. o.) ihre Grenze in der sog. Übergangsschicht, die aus dem Stratum granulosum und lucidum besteht. Hier wird entschieden über die Aufnahme des Stoffes durch die Haut. Bereits auf der anderen Seite dieser Schicht in der lebenden Epidermis des Rete Malpighi herrscht die schwach alkalische Reaktion vor, die Voraussetzung für die meisten Lebensvorgänge unseres Körpers ist.

Ist ein Stoff bis in die Basalschicht gelangt, dann stellt sich seiner Aufnahme in die Kapillargefäße der Papillarkörper kein weiteres Hindernis mehr entgegen, der Weg in die Blutbahn ist frei.

Völlig verschieden von dem Resorptionsweg durch die Epitheldecke der Haut ist der Vorgang bei ihren Anhangsgebilden, den Talg- und Schweißdrüsen.

Die Talgdrüse hat mit dem Haarbalg eine gemeinsame Follikelmündung. Von hier aus kann ohne besondere Schwierigkeit ein Stoff in den Ausführungskanal einer Talgdrüse eindringen und leicht die Oberfläche der sezernierenden Talgdrüsenzellen erreichen. Nach Durchwanderung dieser Zellen bietet deren bindegewebige Basalmembran nur noch ein geringfügiges Hindernis.

Ebenso unkompliziert sind die Verhältnisse bei den Schweißdrüsen. Ein gerader, dann knäuelförmig aufgeroller Ausführungsgang führt zu den sezernierenden, einschichtigen Zylinderzellen. Stellt man sich vor, daß etwa 2½ Mill. Schweißdrüsen mit ihren Ausführungsgängen den Horn- und Epithelwall der Haut durchbrechen, so ist ein entscheidender Einfluß auf die Resorptionsbedingungen nicht von der Hand zu weisen.

Physiologie.

Die Physiologie gewährt uns einen Einblick in die vielseitigen Aufgaben der Haut. Charakteristisch ist die Absperrung nach außen, der Schutz gegen schädliche Einwirkung (von außen). Die reichliche Durchblutung der Haut und deren Beherrschung durch den Sympathicus dient der Wärmeregulation. Bei der Wasserabgabe ist zu beachten, daß sie nicht allein durch die Schweißdrüsen erfolgt, sondern auch durch Verdampfung aus der wasserhaltigen Hornschicht.

Diesen Aufgaben steht die Hautresorption antagonistisch gegenüber. Als ein spezieller Fall des Permeabilitätsproblems kann diese aber, wenigstens heute noch nicht, allein mit chemisch-physikalischen Gesetzen erklärt werden, vielmehr sind Vorgänge bekannt, die in Widerspruch zu diesen Faktoren stehen. Hier sind es vor allem Heidenhain, Cohnheim und Reid, die eine „vitale Funktion" der Zelle vertreten: Die Haut sei keine tote Membran, die nur den Triebkräften der Filtration, Diffusion und der Osmose folge, sondern verfüge über eine lebendige Veränderlichkeit und Umstellungskraft, indem sie sich je nach Bedarf auf eine neue Situation einstellen könne. Wie schwierig die Klärung dieses Problems ist, zeigen die zahlreichen Faktoren, von denen die Hautresorption abhängig ist, z. B. Durchblutung, Wassergehalt der Haut, Benetzungsfähigkeit, Adsorption, Löslichkeit in Lipoiden wie in Wasser, besser in Blut und Lymphe und Körperflüssigkeiten, Resorptionsgeschwindigkeit, Größe und Beschaffenheit der Berührungsflächen, Menge, Konzentration, Zeit, Massenwirkungen, Konzentrationsgefälle, elektiv wirkende Affinitäten und Austauschprozesse, Verdrängungserscheinungen, Molekülgröße, Dichte, Konsistenz, Viskosität, Natur des Lösungsmittels, resorptionsfördernde Stoffe und verzögernde Einflüsse, der spezifische Charakter des Stoffes, chemische Konstitution, Veränderlichkeit in der Haut bzw. in den Geweben und Körperflüssigkeiten, also Umwandlungen, Reaktionen mit den Bestandteilen der einzelnen Schichten, dem Eiweiß, den Fetten, den Fettsäuren, den Phosphatiden, dem Cholesterin, den Mineralbestandteilen.

Es ist nicht weiter verwunderlich, wenn deshalb die Methodik der Resorption schwierig und die Versuchsergebnisse nicht einheitlich sind. Viele Fragen sind noch ungelöst. Aussichtsreich ist vor allem das Studium der vergleichenden Physiologie, hier hat die Natur die Einzelfaktoren, die zusammen die komplizierten Erscheinungen bei den höheren Tieren bilden, sozusagen isoliert.

Physikalische Chemie.

Die physikalisch-chemischen Verhältnisse lassen die Haut als eine Membran erscheinen, die für eine Reihe von Stoffen durchgängig ist, für andere nicht. Welche Kräfte ermöglichen die Wanderung von Lösungen durch eine Membran? (s. Verzar.)

1. Die Filtration.

   Es besteht eine hydrostatische Druckdifferenz, dabei tritt eine Trennung der Lösungsmittel und der gelösten Substanz nicht ein, die Zusammensetzung, die Konzentration ändert sich nicht. Es besteht aber eine Auswahl hinsichtlich der Teilchengröße der

gelösten Substanz. Dadurch wird eine Membran von bestimmter Porenweite für bestimmte Lösungen durchgängig. Durch Pump- und Saugwirkung kann die Filtration beschleunigt werden.

2. Diffusion.
   Es besteht ein Konzentrationsgefälle. Dadurch kommt es letzten Endes zu einer Änderung der Flüssigkeit. Die Diffusionsgeschwindigkeit hängt von der Molekülgröße ab, bei den Kolloiden ist sie am geringsten.

3. Osmose.
   Es kann nur das Lösungsmittel Wasser hindurchtreten, die Membran ist semipermeabel, auch hier tritt Wasser so lange in die konzentrierte Flüssigkeit hinüber, bis das Konzentrationsgefälle aufgehoben ist, die Lösungen beiderseits der Membran sind dann isotonisch.

Bei der Haut interessiert vor allem noch der Zusammenhang zwischen den elektrischen Kräften und der Permeabilität.

Folgende Gesichtspunkte stehen im Vordergrund:

1. Zwischen der Außenseite der Haut und jedem Punkt des Hautinnern besteht eine elektrische Potentialdifferenz. Nach Bethe und Toropoff entsteht sie durch die Adsorbierung der einen Ionenart in der Porenwandung, während die anderen Ionen die Haut durchwandern und sich an der Innenseite anhäufen, dies bezeichnet man als Polarisation. Die beiden Autoren haben dies an leblosen Membranen nachgewiesen. Sie bezeichnen die Haut als „Ionensieb".
2. Die Richtung der Ionenwanderung ist von der Ladung der Membran abhängig.
3. Die Haut ist negativ geladen gegen reines Wasser, d. h. das Wasser wandert kathodisch, wie Rein zuerst nachweisen konnte: Elektroendosmose.
4. Durch Zusatz von Neutralsalzen kann die Ladung der Haut vermindert werden.
5. Durch Alkalisierung kann die negative Ladung der Haut erhöht werden.
6. Durch Säuerung erfolgt Entladung, ja sogar Umladung.
7. Rein findet eine beträchtliche Durchlässigkeit für basische Farbstoffe bei elektrophoretischer Einführung infolge negativer Ladung der Haut.
8. Rein nimmt als Sitz der Polarisation die Übergangsschicht an.

9. Die Anionenundurchlässigkeit der Haut bedingt die hohe Elektrolytundurchlässigkeit.
10. Bei der Gleichstromdurchströmung der Haut entstehen abnorm hohe elektromotorische Kräfte.

Eine Theorie der elektrischen Permeabilitätsmessung hat Gildemeister aufgestellt. Eine Verkleinerung der Kapazität bedinge eine Verminderung der Ionenpermeabilität.

Widerstands- und Kapazitätsmessungen an der Froschhaut sind von Gerstner, Leipzig, ausgeführt worden.

Zu Ergebnissen anderer Art kam Shinhin. Seine Ergebnisse stimmen aber mit der heutigen allgemeinen Anschauung nicht überein.

Zum Schlusse sei noch auf das ausführliche Übersichtsreferat von Wilbrandt in den Ergebnissen der Physiologie hingewiesen, in dem die neuere Literatur über das Permeabilitätsproblem und seine spezielle Anwendung auf die Haut zusammengefaßt ist.

Metallische Gifte, einschließlich der metallorganischen Verbindungen.

In der lokalen Wirkung sind die Schwermetalle von ihrer Eiweißaffinität abhängig, die entweder rein oberflächlich adstringierenden Charakter oder bei etwas Tiefenwirkung Ätzcharakter zeigt. Gewöhnlich wird das Eiweiß von den Metallen zu einem unlöslichen, festen Belag ausgefällt, der lediglich eine Wirkung auf die Oberfläche bedingt. Einige Albuminate haben jedoch eine sehr lockere Verbindung und sind im Überschuß von Eiweiß und in Salzlösungen löslich, wodurch dann jedoch die gewebeschützende Rolle der Eiweißfällung in Wegfall kommt und eine Tiefenwirkung möglich ist. Zur ersten Gruppe von Metallen gehört das Blei, zur letzteren mit der größeren Tiefenwirkung das Quecksilber, das selbst in schwachen Konzentrationen ein ausgesprochenes Protoplasmagift darstellt. Zwischen diesen beiden stehen Eisen, Aluminium, Zink, Kupfer, Silber, jedoch mit einer dem Blei näherstehenden Wirkung als dem Quecksilber (Schmiedeberg). Vom mildesten, rein adstringierenden Bleiacetat steigt die Ätztendenz an und ist im Sublimat, so lange Salzlöslichkeit vorhanden ist, am höchsten ausgeprägt.

Nehmen schon intakte Schleimhäute die Schwermetalle (mit Ausnahme des Quecksilbers und Wismuts), schwer oder gar nicht auf, so tritt diese Eigenschaft der erschwerten oder gar verhinderten Aufnahmefähigkeit bei der intakten Haut um so mehr zu Tage.

Quecksilber.

Die Kenntnis der Giftigkeit des Quecksilbers gegenüber Mikroorganismen hat bald zur Einführung in die äußerlich angewandten Arzneimittel geführt. Natürlich greifen höhere Konzentrationen in Salben, Linimenten oder Umschlägen die Haut bei längerer Einwirkungsdauer mehr oder minder an. In Dampfform wie in fein verteiltem Zustand wird metallisches Quecksilber leicht durch die unversehrte Haut aufgenommen. Die Resorption der löslichen Verbindungen wird von Poulsson negiert. Das bei den Einreibungen der Hg-Schmierkur in die Drüsenausführungsgänge eingepreßte Quecksilber wird aufgelöst und resorbiert. Welander hat die Schmierkur im wesentlichen als eine Inhalationskur bezeichnet.

Diese Ansicht findet durch das Autoexperiment von Farup ihre Bestätigung. Die schnelle Resorption des Quecksilbers aus der grauen Salbe ist von zahlreichen Autoren experimentell nachgewiesen worden. So von Winternitz, Bürgi, Diesselhorst, Schuster, Buchtała, Lomholt, Streffer, Rudolph, Lewin, Schmiedeberg, Rauschkolb, Riesenfeld. Calomelsalben müssen der schlechteren Resorption wegen in höheren Konzentrationen bei gleichem Effekt appliziert werden. Ramsay und Greebner. Von Vergiftungserscheinungen nach Sublimatbädern berichtet Ehrmann, nach Gebrauch der Plenk'schen Lösung Koch. Die percutane Aufnahme aus Quecksilberpflastern bestätigt Lewin.

Medizinale Vergiftungserscheinungen nach Anwendung von Hg-Salben konnten beobachten: Adler, Alexander und Wendel. Eine gewerbliche Quecksilbervergiftuno führt Vannotti an. In der neuesten Zeit hat Moncorps an Ung. Hydr. prae. alb. Resorptionsgeschwindigkeitsverhältnisse verschiedener Salbengrundlagen, sowie quantitative Ausscheidungsbestimmungen vorgenommen.

Metallorganische Verbindungen.

Die metallorganischen Verbindungen werden wegen ihrer Lipoidlöslichkeit percutan leicht resorbiert. Infolge ihrer enormen Giftigkeit (Diäthylquecksilber, Tetraäthylblei) sind sie in gewerblicher Hinsicht von großer Bedeutung. Lazarew, Kehoe, Henderson, Flury-Zangger.

Blei.

Unter den Metallen nimmt Blei dank seiner eigentümlichen Resorptionsverhältnisse eine wichtige Stellung ein. Kommt es mit Eiweiß in Verbindung, so bildet sich ein unlöslicher fester Niederschlag, daher seine adstringierende Wirkung. Nach Poulsson verhalten sich seine Verbindungen auf heiler Haut ziemlich indifferent, erst wenn die Haut durch langdauernde Einwirkung einer Schleimhaut ähnlich gemacht worden ist, sei eine Resorption möglich. Über Versuchsergebnisse anderer Autoren liegt eine eingehende Literaturzusammenstellung von Flury vor. Flury selbst ist der Ansicht, daß mehr oder weniger Fehlerquellen in der Art der Applikationsweise bzw. in dem Nachweis der tatsächlich resorbierten Bleimengen Schuld tragen an den widerspruchsvollen Ergebnissen. Genauere Versuche sind von Vogt und Burkhardt unternommen worden. Seitz konnte die Bleipermeabilität an halbdurchlässigen Membranen nachweisen. Unter Berücksichtigung aller früheren Fehlerquellen gelang Süssmann der sichere Nachweis der

percutanen Bleiresorption am Katzenexperiment. Danach ist die lebende tierische Haut nur in ganz geringem Maße für Blei durchgängig. Bleierkrankungen von Arbeitern, die in der Industrie mit ölsaurem Blei während der Arbeit dauernd in Berührung kommen, sind kaum bekannt. Anderer Meinung sind Meillère, Legge-Goadby. Medizinale Bleivergiftungen nach Anwendung von Bleipflaster, Diachylonpflaster, Bleisalben, bleihaltigem Puder bringt Führer in einer Zusammenstellung. Nach allen Erfahrungen, wie nach den zahlreichen Versuchen über die percutane Bleiaufnahme ist man heute der Überzeugung, daß Blei nur in ganz geringen Mengen resorbiert werden kann. Über die leicht resorbierbaren organischen Bleialkyle, die in der letzten Zeit vereinzelt therapeutische Bedeutung, z. B. in der Tumorbehandlung, erlangt haben, sind von Bischoff und Maxwell, Buck und Kumro, von Krause und Kollier eingehende Angaben gemacht worden. Versuche des Lehmann'schen Instituts in Würzburg ergaben, daß die Haut als Aufnahmeorgan für Blei verhältnismäßig eine geringe Rolle spielt gegenüber den übrigen Aufnahmemöglichkeiten. Schmidt-Kehl.

Tetraäthylblei.

Durch die starke Verwendung des Tetraäthylbleis kann es wegen seiner leichten Resorbierbarkeit durch die Haut zu gewerblichen Vergiftungen kommen. Zahlreich sind darüber angestellte Versuche: Sayers, Fieldner, Yant und Thomas. Tierexperimente in dieser Richtung haben Eldridge, Kehoe und Thamann, sowie Dixon angestellt und dabei Kumulation, Vergiftungserscheinungen sowie percutan letale Dosen für Hunde und Kaninchen feststellen können. Gasolinbeimischung soll schon bei 0,1% Beimengung eine Tetraäthylbleiaufnahme praktisch ausschließen. Kehoe, Thamann und Cholak. Eine Gefahr für die damit beschäftigten Arbeiter soll nach Angabe Kehoe's selbst in jahrelanger Tätigkeit nicht wahrscheinlich sein. Diese Frage ist aber noch keineswegs einwandfrei geklärt.

Zink und Zinn.

Zink und Zinn selbst, wie in ihren Verbindungen, die zum Teil eine geringe Giftigkeit besitzen, kommen entsprechend ihrer Anwendung kaum für percutane Vergiftungen in Frage.

Thallium.

Thalliumverbindungen können sowohl in wasserlöslicher als auch in wasserunlöslicher Form von Tier und Mensch resorbiert werden. Truffi hat nach Einreiben von Thalliumsalbe Alopecie beobachten können. Weitgehende allgemeine Vergiftungserscheinungen nach

Salbenapplikation schildern Olmer und Tian. Vergiftungssymptome sah Shuyters nach Thalliumacetatbehandlung bei Favus-Behandlung.

Chrom und Chromsäure.

Die Resorption der Chromate ist verhältnismäßig gut, was bei Substanzverwechslungen in der Salbenzubereitung schon zu tödlichen Vergiftungen führte. Urban, Colden, Hauser und Forschbach. Eine 4%ige CrO_3-Lösung zur Pinselung der Füße hatte Eiweiß im Urin zur Folge: Lewin. Experimentelle Pinselung der Rückenhaut vom Kaninchen brachte neben Eiweiß auch Chromatausscheidung im Urin. Nach Chromat-Ätzsalben-Behandlung konnte Brieger Cr noch nach längerer Zeit im Urin und Stuhl feststellen.

Kupfer.

Kupfer hat sowohl ätzende wie adstringierende Wirkung. Von Wunden aus wird es in gleicher Weise wie die übrigen Schwermetalle leicht resorbiert. Von einer Aufnahme durch die unversehrte Haut ist nichts bekannt.

Silber.

Silber besitzt eine starke Affinität zu Eiweißstoffen. Kommt z. B. in starker Konzentration Silbernitratlösung mit der Haut in Berührung, so entsteht Metallalbumin mit starker oberflächlicher Reizung und mit einer etwas tiefer liegenden Adstringierung und Reizung des Gewebes.

Die Resorption von Silber ist in medizinaler und gewerblicher Hinsicht entsprechend seiner Anwendung von geringer Bedeutung. Die Möglichkeit einer percutanen Aufnahme aus Salbenform ist bewiesen: Credé, Bamberger im Selbstversuch, Klimmer, Blaschko, Lewin, Oliver, Teleky. Die Aufnahme von Silber aus Silbernitratlösung bzw. die Resorption von kolloidalem Silber stellten Bamberger, Voigt, Krahmer, Gautrelet und Bresgen fest.

Eisen.

Eisen hat je nach dem Grade der Dissoziationsfähigkeit des betreffenden Eisensalzes adstringierende oder ätzende Wirkung auf die Haut. Ist die Frage der Resorption des Eisens durch die Darmwand Gegenstand großer Widersprüche gewesen und konnte erst in der letzten Zeit ihre Beantwortung finden, so ist die der Hautresorption von Eisen ein noch schwierigeres Problem.

Die percutane Aufnahme von Ferrosalzen konnte im Gegensatz zu Ferrisalzen von Hasse beobachtet werden.

Eine Eisenresorption aus den bekannten Bädern der Tschechei kommt wegen des geringen Metallgehaltes nach der Ansicht von Poulsson nicht in Frage.

Aluminium.

Aluminiumsalze haben adstringierende Wirkung. Von einer Resorptionsmöglichkeit durch die Haut ist nichts bekannt. Aluminiumacetat wird wegen seiner starken antiseptischen Wirkung, wobei es jedoch nicht zu einer Eiweißfällung kommt, heute noch in der Therapie verwandt.

Wismut.

Neben Quecksilber und Blei spielt auch Wismut in medizinaler Hinsicht eine beachtliche Rolle. Die adstringierende bzw. adsorbierende Wirkung, sowie seine Giftigkeit gegen die Mikroorganismen haben es in der Therapie reiche Verwendung finden lassen. Seine Resorptionsfähigkeit auch durch die Haut hat zahlreiche Autoren zu experimentellen Versuchen veranlaßt. Komiyama, Mariani. Oelze, der als erster Wismutsalbe analog der Hg-Schmierkur zur Anwendung brachte, fand eine spezifisch resorptive Wirkung. Lewaditi, Giemsa und Klauder entdeckten bzw. bewiesen den spirochätoziden Charakter und konnten experimentelle Kaninchensyphilis in wenigen Tagen zum Abklingen bringen. Cürty und Klarenbeck stellten im Tierversuch eine günstige Resorptionsgröße fest, doch glaubt Lomhold, daß ihnen ein Versuchsfehler unterlaufen sei. Weitere Berichte über percutane Aufnahme liegen von Albrecht und Evers, Evers und Albrecht, letztere für ein kolloidales Präparat, ferner von Giemsa, Engelhardt, Mijazaki und Oyama vor.

Cadmium.

Die Aufnahmemöglichkeit von Cadmium in Form von jodcadmiumhaltiger Salbe ist nachgewiesen worden von Marmé. Schwartze und Alsberg bestreiten jedoch die percutane Resorptionsmöglichkeit.

Vanadium.

Percutane Aufnahmemöglichkeiten sind vor allem in der Anilin-Schwarzfärberei gegeben, Dutton, doch tritt auch hier mehr die Resorption durch die Schleimhäute in den Vordergrund.

Arsen.

Arsenik wird nach Poulsson im Gegensatz zu allen anderen Applikationsstellen von der unversehrten, trockenen Haut nicht aufgenommen. Demgegenüber stehen die Berichte von Vogel für Arsenik-Resorption in Salbenform in Tier- und Menschenversuchen. Baschkis und Obermayer bringen einen solchen über die Aufnahme von Arsen nach Arsensalbeneinreibungen. Von gewerblichen Arsenikvergiftungen über den Hautweg berichten Klötzing, Macht, Dörle und Ziegler, letztere in der Rebschädlingsbekämpfung. Ristic konnte nach Arsenpuder-Anwendung eine letale Vergiftung beobachten. Lewa ist der Überzeugung, daß Arsen aus arsenhaltigen Bädern zur Resorption gelangt.

Von den Arsenverbindungen der Benzolreihe ist eine percutane Aufnahme ob ihrer Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln, wie auch in Fetten und Lipioden zu erwarten, doch fehlen hierüber experimentelle Versuche. Vor allem sind halogenierte Arsenpräparate auf Grund ihrer weitgehenden elektrolytischen Disscziation und Giftigkeit von Bedeutung.

Antimon.

Bei Einreibung einer Antimonsalbe auf die Haut kommt es erst nach einigen Tagen zu Wirkungserscheinungen, da die Antimonverbindung erst von den Säuren in einfache Salze zerlegt werden muß, um eine Ätzwirkung hervorrufen zu können. Wieland und Behrens halten die Vergiftungsgefahr von den heute in der Technik verwandten Antimonverbindungen Sb_2O_3 in der Feuerwerkerei, Sb_2S_3 in der Kautschukindustrie, Sb_2S_2O als Antimonzinnober und Bleiantimoniat (Neapelgelb) als Malerfarbe wegen ihrer geringen Löslichkeit nicht so groß, als daß es zu gewerblichen Vergiftungserscheinungen kommen könnte. Zangger ist, was die wasserlöslichen Antimonverbindungen in der Gewerbefärberei anbelangt, anderer Meinung. Doch haben in dieser Beziehung Lehmann und Göbel die Ansicht Zanggers bei diesbezüglichen Versuchen nicht bestätigen können. Mayerhofer hat Vergiftungserscheinungen nach Auftragen einer Antimonsalbe beobachten können. Kolle und Mitarbeiter hatten bei trypanosomenkranken Tieren mit Antimonmetall, Antimontrichlorid und Antipyrm in Salbenform Heilerfolge, was von Wieland und Behrens bestätigt wird. Die Resorption der Stibiate ist im Unguentum tartari stibiati möglich. Für gewerbliche Vergiftungen kommt es entsprechend seiner geringen Anwendung kaum in Frage. Flury hat nach Applikation von Phenylstibindichlorid Blasenbildung mit anschließender schmerzhafter Eiterung beobachten können.

Nichtmetalle und Säuren.

Phosphor.

Einreibungen mit Phosphoröl sollen Rötung und Brennen verursachen. Lewin. Andere Autoren jedoch bestreiten jegliche Hautreaktion.

Schwefel.

Sein Verhalten für die Hautresorption ist zunächst indifferent. Erst eine längere Dauer der Einwirkung hat eine leichte Reizung mit geringer lokaler Schweißsekretion zur Folge. Resorptionsmöglichkeit ist erst mit der Oxydation zu schwefliger Säure, mit der Bildung von Schwefelwasserstoff, vor allem aber nach Entstehen von Schwefelalkalien gegeben, wodurch es dann leicht zu Vergiftungserscheinungen führen kann. Funk, Burmeister, Hesse, Niemeyer. Wenn auch eine spezifische resorptive Schwefelwirkung der Schwefelbäder von Poulsson stark bezweifelt wird, so ist doch ein charakteristischer Heileffekt nicht zu leugnen. Experimentelle Versuche über Resorption des Schwefels durch die Haut sind zahlreich unternommen worden: Lewin, Heubner, Basch, Stigler am Autoexperiment. Eingehende Untersuchungen über die Resorption und Pharmacodynamik des salbenincorporierten Schwefels hat Moncorps beschrieben. Zum Schluß sei noch auf die Arbeit von Kabelik und Thomayer hingewiesen.

Säuren.

Säuren sind in wässrigen Lösungen in positive Wasserstoffionen und in jeweils spezifische negative Ionen dissoziiert. Sie haben eine gewisse Affinität zu Wasser, wodurch ihre Resorptionsfähigkeit gesteigert wird. Salzsäure wird wegen ihrer Flüchtigkeit leicht von der Haut unter Erythem- und Blasenbildung aufgenommen.

Borsäure.

Borsäure löst sich bei 20° in Wasser, Alkohol, Fetten und Lipoiden und ist mit Wasserdämpfen flüchtig. Die Resorbierbarkeit für Borax ist an Fröschen von Binswanger in positivem Sinne bewiesen worden. Hall gelang der Borsäurenachweis im Harn nach Borsäuresalben wie -umschlägen, auf die unverletzte menschliche Haut aufgetragen. Kahlenberg beschreibt interessante Versuche über osmotische Vorgänge beim Durchtritt der Borsäure durch Häute, sowie über Permeabilität derselben an der menschlichen Haut in vivo. Eine Erweiterung fanden diese experimentellen Versuche durch Ochsner und Kahlenberg. Vergiftungserscheinungen auf resorptivem Wege sind meist nur auf die Resorption der in serösen Höhlen zurückgelassenen Spülflüssigkeiten zurückzuführen.

Salze und einfache anorganische Verbindungen.

Salze.

Salze der neutralen Verbindungen der Erdalkalien und Alkalien werden von der intakten, unvorbereiteten Haut nicht resorbiert. Lehmann, G. Da der Aufnahme das Sekret der Talgdrüsen entgegensteht und somit nur ein oberflächliches Eindringen dort möglich ist, wo die Haut weniger Talgdrüsen besitzt. Poulsson. Jedoch können sie in wässrigen und in alkoholischen Lösungen in die Epidermis bis zu den Nervenendigungen vordringen und einen Reiz von kürzerer oder längerer Dauer ausüben. Tappeiner. In dieser Form wird die Wirkungsweise der Salzbäder erklärt.

Halogene.

Die Halogene verbinden sich ob ihrer großen Affinität mit fast allen anderen Grundstoffen und wirken zerstörend auf organische Gewebe.

Fluor. Die Flußsäure bildet sich erst auf der sauer reagierenden Haut aus ihren Salzen, ist also nicht dissoziert, durchdringt die Epidermis unversehrt und wirkt erst in der tieferen Hautschicht zerstörend. Görlitzer hält die Permeabilität des nicht dissiziierten HF-Moleküls für möglich. Die Resorption durch die Froschhaut von Natriumfluorid in aufgelöstem Zustand hat Crzellitzer nachgewiesen.

Chlor und Brom besitzen ebenfalls eine starke Affinität zum Gewebe. Chlor wird nur in Dampfform durch die Haut aufgenommen. K. B. Lehmann. Chlornatrium dringt nur in minimalen Mengen durch die Haut. Flury. Der Nachweis der percutanen Brom-Resorption steht noch aus.

Günther glaubt aus dem Auftreten von nervösen Allgemeinerscheinungen nach Brombädern auf eine Bromresorption schließen zu dürfen.

Jod zeichnet sich durch die gleich starke Affinität zu den Geweben aus wie die beiden erst genannten Halogene. Infolge seiner anhaltenden Wirkung, wie in der Begrenzbarkeit derselben ist es jedoch von größerem therapeutischen Wert.

Die leichte percutane Aufnahmemöglichkeit, wie die Möglichkeit, es als Ausscheidungsprodukt im Harn nachweisen zu können, hat zu zahlreichen experimentellen Versuchen an Tier und Mensch Veranlassung gegeben. Jod wird aus den verschiedensten organischen und anorganischen Verbindungen percutan aufgenommen. Über die völlig widersprechenden Versuchsergebnisse hat Rothmann eingehend Bericht erstattet.

Früher nahm man an, daß nicht das Jodid als solches zur Aufnahme käme, sondern daß im Gewebe freies Jod durch Oxydation abgespalten würde. Die Lipoidlöslichkeit des Jodes mit der Jodspaltung im Gewebe könnte die Aufnahmemöglichkeit des Jodkaliums in den Blutstrom auf dem Zellwege erklären. Da man aber Resorption aus wässrigen Jodlösungen bei gleichzeitigem Zusatz von Thiosulfat beobachtete, kann nur eine partielle Abspaltung in Frage kommen: Günther. Canals konnte ähnliche Beobachtungen machen. Traube-Mengarini hat über Follikel und Schweißdrüsen den alleinigen Weg für die Jodkalilösungen histologisch einwandfrei feststellen können. Alle positiven Jodnachweise sind auf diesen Aufnahmemechanismus zurückzuführen, da auch das freie Jod in alkoholischer Lösung vor der Schranke des Rete Halt machen muß. In dieser Version lassen sich die widersprechenden Ergebnisse, wenn auch nicht restlos erklären, so doch leichter verstehen, zumal der Weg über die Einstülpungen der Haut von den verschiedensten physiologischen Vorgängen in mehr oder minderem Maße gesperrt werden kann. So erklärt sich vielleicht die resorptionsmindernde Eigenschaft der Haut, die Nyiri und Janniti bei der Menstruation im Puerperium während der Schwangerschaft bei gynäkologischen Krankheiten, sowie bei hochgradigen Ermüdungserscheinungen vorfand. Die Ursache hierfür führt er auf den innigen Zusammenhang des vegetativen Nervensystems mit dem innersekretorischen System und der damit mehr oder minder bedingten Blutfülle zurück, von der hinwiederum die Resorptionsfähigkeit abhängig ist. Gleicher Überzeugung ist Schulze und Rhonhof.

Gasförmige Stoffe.

Die immer größere Verwendung gasförmiger Stoffe in Gewerbe und Industrie, sowie die Notwendigkeit des Aufhaltens und Arbeitens von Menschen in mehr oder weniger giftgasdurchmischter Luft, denken wir nur an Hochofenbetrieb, Bergwerk, Hüttenwerk, Vergasungsmethoden in der Schädlingsbekämpfung, Desinfektionswesen und Rettungswesen und nicht zuletzt an den modernen Giftgaskrieg, wo mit zwangsläufigem Aufenthalt in stark vergifteten Bezirken gerechnet werden muß, bringt ein neues Gefahrenmoment von großer Bedeutung mit sich. Wenn auch durch die hohe Entwicklung des Maskenschutzes bei den meisten Gasen eine Vergiftungsmöglichkeit auf respiratorischem Wege ausgeschlossen werden kann, besteht jedoch immer noch die Möglichkeit einer solchen in der Aufnahme des Giftes durch die Haut. Dadurch ist ein Problem, das früher nur rein wissenschaftliches und theoretisches Interesse besaß, ein solches von großer praktischer Bedeutung geworden.

Tierversuche, die uns über die Möglichkeit und Bedingungen der Gasaufnahme Aufschluß geben sollen, können in ihren Ergebnissen nicht bedingungslos auf den Menschen angewandt werden, da zwischen den anatomisch-physiologischen Voraussetzungen beim Menschen und den Tieren, wie auch in den Versuchsanordnungen der Tierexperimente und den tatsächlichen Gegebenheiten des menschlichen Aufenthaltes in gasverseuchter Luft zu große Differenzen gegeben bzw. möglich sind.

Die frühere Annahme, alle Gase könnten von der Haut aufgenommen werden, vermöchten jedoch wegen der zu geringen Konzentration — mit Ausnahme der Blausäure — keine Vergiftungserscheinungen hervorrufen: Breziha, ist nach den heutigen Erfahrungen nicht mehr im Ganzen aufrecht zu erhalten. Tetraäthyl blei, Schwefelwasserstoff.

Für die Aufnahme der Gase durch die Haut scheint vor allem der Konzentrationsunterschied des Gases außerhalb und innerhalb der Haut maßgeblich zu sein, was z. B. von Krogh für Sauerstoff, von Hediger für Kohlensäure zahlenmäßig unter Beweis gestellt werden konnte. Natürlich sind Löslichkeit in Wasser wie in Fett und Lipoiden, Teilungskoeffizient und Diffusionskoeffizient Vorbedingung für jegliche Aufnahmefähigkeit. Die Resorptionsgröße der Gasaufnahme wird ferner wesentlich beeinflußt von der Temperatur, der Größe der absorbierenden Fläche, der Konzentration, der Einwirkungsdauer, der Disposition der Person, dem Quellungszustand der Haut und dem Reiz, der durch Bestrahlung oder auch durch die rein chemische Eigenschaft des Stoffes auf die Haut wirkt.

Ist einmal der gasförmige bzw. dampfförmige Stoff von den äußersten Zellschichten adsorbiert, wobei den lipoidlöslichen Stoffen eine günstige Benetzbarkeit an den fetthaltigen Zellgrenzen zugute kommt, dann gelangen die gelösten dampfförmigen Stoffe nach einer vorausgegangenen Speicherung in den einzelnen Zellschichten in den Lymph- und Blutstrom. Im wesentlichen geht die Aufnahme weniger über die Hornschichten als über die Ausführungsgänge der Talg- und Schweißdrüsen, wobei die einzellige Schicht der Drüsengebilde leichter als der komplizierte Bau der eigentlichen Hautschicht zu durchdringen ist. Trotz der eigentlichen Aufgabe der Haut als Schutzorgan für den Körper mit all ihren komplizierten Schutzvorrichtungen gegen das Eindringen von fremden Stoffen in das Innere, versagt ihr Schutz gegenüber den lipoidlöslichen Substanzen. Die Wasseraufnahme durch die menschliche Haut ist heute noch ein stark umstrittenes Problem. Feststeht die Tatsache, daß mit der phylogenetischen Entwicklung der Menschen die Haut immer mehr an der Fähigkeit der percutanen Wasseraufnahme eingebüßt hat.

Soweit die Resorption der Gase durch die Haut nicht bei den einzelnen Stoffen bzw. bei den Lösungsmitteln behandelt ist, erfahren hier die bisherigen experimentellen Ergebnisse eine kurze Zusammenstellung.

Sauerstoff.

Da Filehne keine Lipoidlöslichkeit des O_2 in den Zellen nachweisen konnte, hält er eine percutane Sauerstoffaufnahme, ebenso wie Gellhorn für unwahrscheinlich. Demgegenüber stehen die positiven Versuchsergebnisse von Goldschmidt, Samuel und Glone, die eine eindeutige percutane O_2-Resorption feststellen konnten. Krogh hält die Sauerstoffaufnahme für einen rein physikalisch bedingten Diffusionsprozeß, der durch den Konzentrationsunterschied ausgelöst wird. Die mengenmäßige Hautatmung des O_2 ist nach Franchini und Preti bedeutend. Zuelzer hat sie mit 0,69 ccm pro qcm und Stunde angegeben — etwa $^1/_{100}$ der Gesamtatmung —, eine Feststellung, die schon von Gerlach gemacht wurde. Nach Coleosi nimmt wasserhaltiges Gewebe den Sauerstoff leichter auf. Bei Temperatursteigerung nahm die O_2-Resorption in gleichem Maße zu: Shaw, Messer, Weiss. Sametinger konnte bei entzündlichen Hautreizungen eine erhöhte O_2-Aufnahme beobachten. Rachitis hatte eine Verminderung der Aufnahme zur Folge. Beneke fand Oxyhämoglobinbildung an Leichen auf dem Sektionstisch an den Aufliegestellen infolge percutaner O_2-Resorption.

Schwefelwasserstoff.

Schleyer hatte bei Tierexperimenten ein negatives Resorptionsergebnis zu verzeichnen, im Gegensatz zu solchen von Röhrig, Madden, Vogel, Schütze, Schwenkenbecher, Walton und Wintherspoon, die Vergiftungserscheinungen beobachten konnten. Eine Aufnahme durch die menschliche Haut hält Schütze für unwahrscheinlich. Freund konnte jedoch die einwandfreie percutane Resorption am Menschen erbringen. Ebenso gelang der positive Nachweis Maliwa, Schmid G. und Lehmann G.

Schwefeldioxyd.

Vergiftungserscheinungen wurden an Tieren beobachtet von Noeller und Flury; an experimentellen Versuchen am Menschen war jedoch der sichere Resorptionsnachweis nicht zu erbringen. Flury, Wieland und Lübbert, unveröffentlichte Versuche.

Stickstoff.

Auch hier gelang noch kein sicherer Nachweis. Filehne, Fick, Königstein.

Ammoniak.

Die Lipoidlöslichkeit des Ammoniaks läßt es leicht zur Resorption gelangen: Boehme. Von Gast liegt eine eingehende Arbeit über Ammoniakresorption vor.

Kohlenoxyd.

Die Frage der Resorptionsmöglichkeit von CO hat zu vielen experimentellen Versuchen Anlaß gegeben. Schleyer, Vogel, Schwenkenbecher, Walton und Wintherspoon, Lewin, Drescher, Schütze, Salzmann konnten bei Tierversuchen keinen Resorptionsnachweis erbringen. Das gleiche Ergebnis hatte Flury im Selbstversuch.

Kohlendioxyd.

Die Aufnahme von CO_2 aus Bädern betrachtete man als sicher. Im Gegensatz zu Winternitz konnten Liljestrand und Magnus die vermehrte CO_2-Ausscheidung während des CO_2-Bades als Folge der Überventilation nachweisen, die von Laqueur und Gottheil selbst im Süßwasserbad beobachtet werden konnte. Nach v. Dalmady und Hediger stehen die Kohlensäurebläschen in den Drüsenausführungsgängen unter erhöhtem Druck und gelangen in bedeutendem Maße zur Resorption. Hediger führt die reichliche CO_2-Aufnahme auf eine reine Diffusion, die sich nach dem Gesetz des Spannungsgefälles bis zur alveolären bzw. Gewebskohlensäurespannung einzustellen vermag, zurück. Gegen diese Annahme stellt sich Salzmann mit der Behauptung, daß eine Resorption in meßbaren wie wirksamen Mengen nicht möglich sei. Knietowicz hat im Laufe von mehreren Bädern einen starken Abfall der Kohlensäureausscheidung beobachtet, und nimmt an, daß durch Gewöhnung die Fähigkeit der CO_2-Resorption langsam abnimmt.

In höheren Konzentrationen sprechen für tieferes Eindringen von Kohlensäure in die Haut Reizerscheinungen und Anästhesien. Flury-Zernik. Weitere Arbeiten über CO_2-Resorption liegen von Filehne, Schmid, Lehmann, G., Schwenkenbecher, Fleischmann, Goldschneider, Senator und Frankenberger, Samberger, Mougeot und Aubertot, Kramer, Eimer, Heinz und Haeussler vor.

Quecksilber.

Die Möglichkeit der Quecksilberaufnahme in Dampfform wird von Siebert und Poulsson zugegeben.

Bleitetraäthyl.

Resorption von Bleitetraäthyl in flüssiger Form ist nachgewiesen. Die Frage der Aufnahme in Dampfform in nennenswertem Umfang ist noch nicht geklärt. Kehoe und Thamann.

Chloroform.

Du Mesnil, Noelle, Vogel, Drescher konnten in Tierversuchen eine Resorption von Chloroform in Dampfform nicht beobachten. Zum gleichen Ergebnis kam Schleyer im Selbstversuch.

Blausäure.

Die Möglichkeit einer percutanen Aufnahme geben Böhm, Kühne, Hunt zu. Für die zweifelsfreie Resorbierbarkeit der gasförmigen Blausäure zeugen die Berichte von Flury und Drinker bei der Schädlingsbekämpfung. Die Aufnahmefähigkeit bei Tieren wurde von Gerlach, Flury, Drescher und Moeller unter Beweis gestellt. Einen positiven Nachweis im Selbstversuch hatten Flury und Schütze. Poulsson berichtet von „Handschuhgefühl" nach Eintauchen der Hand in eine 2%ige Lösung. Weitere gewerbliche Vergiftungen, wo besonders bestehende Erhitzung mit Schweißausbruch die Aufnahme förderte, bringt Betke. Raestrup und Koch eine solche über percutane Cyankali-Aufnahme.

Nitrobenzol.

Entsprechend der leichten Hautresorption im flüssigen Zustande werden auch die Dämpfe leicht aufgenommen. So hat Zieger den Resorptionsnachweis von Nitrobenzol, Dinitrobenzol, Nitrotoluol und Dinitrotoluol durch die Haut erbringen können, wobei die letzteren Gase durch die Haut besser aufgenommen wurden als durch die Lungen. Die Aufnahme von Nitrochlorbenzol, sowie die der hierher gehörigen technisch-wichtigen Benzolderivate hat K. B. Lehmann untersucht.

Anilin.

Die Resorption von Anilin ist möglich, Lewin, Böhm. K. B. Lehmann und Gundermann hatten in Tierversuchen ein positives Ergebnis. Krämer sowohl wie auch Schütze bestätigen im Selbstversuch das Ergebnis, wenn auch nur für geringe Mengen.

Lösungsmittel.

Die technisch-organischen Lösungsmittel haben die Aufgabe, organische — bei Zimmertemperatur nicht oder nur sehr schwer flüchtige — Stoffe in technisch verwertbare Lösungen zu bringen bzw. zu halten, ohne sie dabei einer chemischen Veränderung zu unterziehen.

Durch den ständig steigenden Bedarf an Lösungsmitteln in der Industrie für Lacke, Klebstoffe, Abbeizmittel, Reinigungs- und Entfettungsmittel, Kautschukverarbeitung, plastische Massen, Kunstleder, Imprägnierungsmittel, Poliermittel, Glas- und Vervielfältigungsgewerbe und andere mehr gewinnt ihr Verhalten bzw. ihre Wirkungsweise, sowie die der gelösten Stoffe bei ihrer Berührung mit dem menschlichen Körper während der Verarbeitung vom gewerbehygienischen Standpunkte aus immer mehr an Bedeutung, wobei neben der bekannten Aufnahme auf dem Respirationswege infolge ihrer Flüchtigkeit die percutane Aufnahme der Lösungsmittel eine große Beachtung erfordert.

Für die Aufnahme der Lösungsmittel durch die Haut, sowie für ihre Wirkungsweise nach erfolgter Resorption im Organismus sind folgende physikalische Eigenschaften von größter Bedeutung:

1. Dampfdruck, Dampfdichte, Flüchtigkeit,
2. Viscosität,
3. Löslichkeit in Fetten und Lipoiden, neben einer gewissen Wasserlöslichkeit,
4. Größe des Löslichkeitskoeffizienten der Dämpfe im Wasser, bzw. Blut,
5. Potentielle oder aktuelle Toxicität, neben der Dauer der Einwirkung, sowie der individuellen Reaktionsfähigkeit des einzelnen Menschen.

Da besonders die lipoidlöslichen Stoffe, und mit ihnen also auch die Lösungsmittel leicht percutan aufgenommen werden, ist es von Bedeutung, über die Giftigkeit wie Resorptionsgröße und -geschwindigkeit der in der Technik verwandten Lösungsmittel orientiert zu sein, um gewerblichen, percutanen Vergiftungsmöglichkeiten vorbeugen zu können.

Während Petroleum und Vaseline kaum zur Resorption gelangen durch die Haut, Lazarew, Brussilowskaja, Lawrow und Lifschitz, werden Aceton, Alkohol langsam, Benzin und Äther leichter durch die Haut aufgenommen. Die Resorptionsgröße der wasserlöslichen Stoffe ist in starkem Maße von der Konzentration und evtl. der Eiweißfällung abhängig. In der Zeiteinheit werden gechlorte Kohlenwasserstoffe wesentlich schneller resorbiert als die reinen Kohlenwasserstoffe, wobei zur schnellen Resorption die

größere Vergiftungsgefahr durch die höhere Toxicität kommt. Bei manchen Lösungsmitteln, wie z. B. Trichloräthylen kommen empfindliche Sensibilitätsstörungen vor. Lehmann-Flury bringen nähere Angaben über Aufnahme, Wirkungsweise und Verteilung.

Es ist daher notwendig, daß Arbeiter, die berufsmäßig mit den Stoffen in Berührung kommen, eine entsprechende Aufklärung über die Wichtigkeit der Giftaufnahme durch die unverletzte Haut bekommen, um die erforderliche Sorgfalt bei der Verarbeitung anwenden zu können.

Im Folgenden ist nun eine Zusammenstellung der gebräuchlich sten Lösungsmittel mit percutaner Vergiftungsmöglichkeit gegeben.

Benzin hat in gewerblicher Hinsicht nur in seiner dampfförmigen Aufnahme Bedeutung, doch ist da die mengenmäßige Aufnahme nur von theoretischem Interesse. Lazarew, Brussilowskaja, Lawrow und Lifschitz. Da aber die Flüchtigkeit des Benzins zu groß, die Viscosität zu gering und die Ausscheidung durch die Lungen zu schnell erfolgt, kommt es nicht zu Vergiftungserscheinungen.

Aromatische Kohlenwasserstoffe. Gruppe des Benzols.

Der Nachweis der percutanen Aufnahme des Benzols in flüssiger wie in Dampfform ist unter anderem am Tierexperiment von Lazarew und Mitarbeitern erbracht, ohne daß jedoch klinische Vergiftungserscheinungen dabei beobachtet werden konnten. Da die Ausscheidung zu schnell erfolgt und die Aufnahme von Benzoldämpfen auf percutanem Wege immer hinter der respiratorischen weit zurücksteht, sind gewerbliche percutane Vergiftungserscheinungen wenig wahrscheinlich.

Toluol, Xylol und deren Gemische, wie Solventnaphta — Tetralin, Dekalin — können durch die Haut aufgenommen werden, wenn auch entsprechend ihrer Wasserlöslichkeit große Unterschiede in ihrer Resorptionsgröße und damit Vergiftungsbedeutung zu verzeichnen sind. Lazarew; Zangger.

Gechlorte Kohlenwasserstoffe.

Die wünschenswerten Eigenschaften, z. T. geringe Brennbarkeit, Explosionsungefährlichkeit und ausgezeichnetes Lösungsvermögen für technisch wichtige Stoffe haben:

1. Trichlormethan (Chloroform)
2. Tetrachlormethan (Tetrachlorkohlenstoff, Entfettungs , Reinigungs und Feuerlöschmittel, Kopfwaschmittel, außerdem findet es Verwendung in der Kälteindustrie).
3. Monochloräthan (Chloräthyl, Extraktionsmittel)

4. Tetrachloräthan (Lösungsmittel für Acetylcellulose und Fette, weitere Verwendung in der Flugzeug-, Kunstseiden- und Filmindustrie)
5. Trichloräthylen (Reinigungs- und Entfettungsmittel, Lösungsmittel für Teer und Pech)

als Ersatzstoffe für Benzin, Benzol und andere häufige Verwendung finden lassen.

Lazarew und Mitarbeiter haben am Tierexperiment die per cutane Aufnahme von Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Äthylenchlorid, Tetrachloräthan, Trichloräthylen und Äthylendibromid nachweisen können. Vincent.

Experimentelle Chloroformresorption am Tier bzw. am Menschen wiesen ferner nach Brown Sequard, Claude de Bernard.

Daß bei Tieren Narkose und tödliche Vergiftung auf percutanem Wege möglich sind, berichten Witte, Schwenkenbecher, Heymans. Vgl. auch Spagnol, G., Otti und Kionka. Da es neben seiner Verwendung als Lösungsmittel weiter gelegentlich als Kopfwaschmittel gebraucht wird, konnten bei unzweckmäßiger Anwendung percutane Vergiftungserscheinungen vom Rauschstadium bis zum letalen Ausgang beobachtet werden. Colman, Veley, Lehmann und Schmidt-Kehl.

Tetrachloräthan darf gewerbepolizeilicherseits wegen seiner enormen Giftigkeit nur noch in wenigen Ländern als Lösungsmittel gebraucht werden. Gasq berichtet über positive Ergebnisse bei Versuchen an Kaninchen. Bei Lehmann und Flury findet sich über praktische Tierversuche mit Trichloräthylen eine umfangreiche Literaturangabe. Einen interessanten Bericht gibt Pflesser über Vergiftungserscheinungen durch Äthylendibromid aus dem Abwasser eines Fernwasserstandanzeigers, weiterhin auch über diesbezüglich angestellte Versuche.

Alkohole.

Bei der schwachen Giftigkeit der niedrigen Alkohole und ihrer langsamen percutanen Resorptionsmöglichkeit dürfte es schwerlich zu professionellen Vergiftungserscheinungen kommen. Lazarew und Mitarbeiter. Gleichwohl hat eingehende positive Versuche, jedoch mit hochprozentigen Äthyl- und Amylalkohollösungen bei Tieren, Schwenkenbecher nach cutaner Applikation beschrieben.

Nach Goldschneider und Joachimoglu kommt es wohl bei lokaler Anwendung des Alkohols nach Durchdringung der Haut zu einer spezifischen Reizung der Temperatur-, Tast- und Schmerznerven.

Als Lösungsmittel hat der Methylalkohol wegen seiner häufigen Anwendung für Beizen, Polituren, Lacke, Vergällungszwecke, für Zaponlack und wegen seiner Giftigkeit, wie leichten Resorption besondere gewerbliche Bedeutung. Vergiftungen durch die Haut werden berichtet von Lewin-Guillery, Starkenstein-Rost-Pohl, Tyson. Bei Verwendung von Kopfwaschmitteln, sowie auch nach Händereinigung mit Methylalkohol wurden Sehstörungen und Taubheit beobachtet.

Ester.

(Carbonsäureester als Lösungsmittel.) Trotz guter Wasserlöslichkeit der Dämpfe und verhältnismäßig guter Hautresorption, sowie Möglichkeit einer Kumulation im Gewebe sind durch die im Organismus eintretende Verseifung und die dabei entstehenden Alkohole, z. T. von geringer Giftigkeit, sowie durch die rasche Ausscheidung Vergiftungserscheinungen auf percutanem Wege nur bei einzelnen Verbindungen zu erreichen. Lazarew und Mitarbeiter, Lehmann-Flury.

Diäthylphthalat (Lösungs- und Erweichungsmittel, Gelatierungsmittel und Alkoholvergällung) gelangt durch die Haut zur Resorption und verursacht Zucken, Ekzem und Parästhesie, ist seit 1924 als Vergällungsmittel verboten. Lehmann-Flury.

Orthotrikresolphosphat (Lösungsmittel für Nitrocellulose und Harze, Gelatinierungsmittel für Kollodiumwollen, Sperrflüssigkeit in Gasuhren, Verwendung als Heizbadflüssigkeit) wird leicht von der Haut resorbiert. Lehmann-Flury. Von einer gewerblich tödlichen Vergiftung berichten Gross und Grosse.

Aldehyde.

Aldehyde kommen infolge ihrer starken Reizwirkung als Lösungsmittel wenig in Frage.

Ketone.

Aceton (Lösungsmittel in der Celluloid-, Lack-, Acetat- und Seidenindustrie, Nitrocellulose-, Acetylenindustrie) kommt, wenn es auch sehr langsam von den Lungen ausgeschieden wird, wegen seiner geringen Aufnahmemöglichkeit, wie Giftigkeit, als percutaner Vergiftungsstoff kaum in Frage.

Äther.

Ebenso gering ist die Toxicität des Äthyläthers, wenn auch auf Grund seiner vorzüglichen Resorptionsfähigkeit percutan tödliche Vergiftungen möglich gemacht werden konnten. Heymans,

Schwenkenbecher. Die geringe Aufnahmemöglichkeit von Äther ist beim Menschen zur Betäubung kaum ausreichend. Lazarew und Mitarbeiter.

Sonstige Lösungsmittel.

Glykole und deren Derivate dienen als Lösungsmittel für Zelluloselacke in immer größerem Maße, während die schwer flüchtigen Glykole als solche für Farbstoffe, pharmaceutische und kosmetische Präparate, ferner als Gasschutzmittel in Frage kommen. Bei ihrer relativen Ungiftigkeit und der geringen Flüchtigkeit sind Vergiftungserscheinungen durch die Haut nicht bekannt. Nur von Dioxan konnte die percutane Aufnahme von Fairley und Mitarbeitern am Tierexperiment ohne Hinterlassung von lokalen Erscheinungen nachgewiesen werden. Glykolmonobutyläther (Verwendung für Nitrocelluloselacke, Streichlacke) soll nach v. Oettingen und Jiruch bei lokaler Anwendung eine Reizwirkung auf die peripheren Nervenendigungen ausüben. Flury konnte jedoch am Tierexperiment keine Aufnahme durch die Haut feststellen.

Cyklische Kohlenwasserstoffe und Terpene.

(Lösungsmittel für Bitumen, Wachse, Kautschuk, Fette, Öle.) Für Tetralin fand Oettel nach einer Einreibung von Cuprex (Hauptbestandteil Tetralin) letale Vergiftung bei einer Katze unter Methämoglobinbildung. Versuche mit reinem Tetralin bestätigten die Vergiftungsmöglichkeit durch die Haut.

Hautreizende Mittel.

Terpentin. Die Resorptionsfähigkeit der Terpentingruppe hängt von der Flüchtigkeit bei normaler Temperatur und von der Reizwirkung der einzelnen Substanzen ab. Durch die Dampfform können sie leicht in das Gewebe eindringen, sich verbreiten und in molekularer Verteilung als Fremdkörper auf die Gewebselemente eine Reizung ausüben. Schmiedeberg.

Bier bedient sich dieser Stoffe in seiner Hyperämiebehandlung. Erlanger hat die beschleunigte Resorption von Kongolösung aus der Brusthöhle von Kaninchen mit Hilfe dieser Hautreizmittel nachgewiesen. Terpentinumschläge finden daher Verwendung bei Lungenaffektionen, bei Bronchitis, chronischen Infiltraten und Lungenödemen. Nach Flury können Umschläge mit leicht flüchtigem Terpentinöl Abort durch die Haut bewirken. Einreibungen auf den Unterleib sollen Darmmeteorismus verringern. Harnack führt die Fernwirkung des Terpentinöls bei lokaler Anwendung im Or

ganismus auf Eiweißverbindungen der in Wasser wenig löslichen Substanzen zurück.

Von Balsamterpentinöl berichten über percutane Vergiftungserscheinungen Pohl, Ridder und Lewin.

Kampfer.

Eine percutane Aufnahme ist von Mjiazaki nachgewiesen. Es bestehen jedoch wegen der Schwerlöslichkeit in Wasser große Unregelmäßigkeiten in der Resorptionsgröße.

Ätherische Öle.

Ätherische Öle sind in ihrer chemischen Zusammensetzung eine komplizierte Mischung aromatischer Substanzen, wie Terpene und flüchtige Kohlenwasserstoffe, wobei die ersteren auch oxydierte aromatische Verbindungen darstellen, z. B. Phenole, Säuren, Alkohole, fester Kampfer.

Die große Fähigkeit der Hautresorption von Alkohol, Äther und Chloroform ließ die Schlußfolgerung aufkommen, daß auch die ätherischen Öle auf Grund ihrer großen Lipoidlöslichkeit von der Haut resorbiert werden können. Schwenkenbecher, Beck und Fenyvessy, Macht.

Die Kenntnis der Resorption von ätherischen Ölen ist um so bedeutsamer, da erfahrungsgemäß bei der peroralen Verabreichung verschiedene ätherische Öle, besonders im Kindesalter, mancherlei Schwierigkeiten, wie Appetitlosigkeit und Brechreiz hervorrufen, was besonders bei Keuchhusten und Brechreiz eine Anwendung der betreffenden Arzneimittel unmöglich macht.

Am stärksten in ihrer Wirkung auf die Haut sind die leicht flüchtigen, wie Terpentinöl oder das schwefelhaltige Senföl, die nach einer Hyperämie bei längerer Einwirkung stark schmerzende Entzündungen hervorrufen können. Doch kommt es trotz ihrer allgemeinen Giftigkeit infolge der geringen Dosierung selten zu leichteren medizinalen percutanen Vergiftungserscheinungen.

Menthol.

Die Kälte- bzw. Wärmewirkung des von der Haut resorbierten Menthols erklärt Goldscheider mit der Reizung der jeweils in der Mehrzahl auf der betreffenden Hautpartie vorhandenen Kälte- oder Wärmereceptoren.

Schwefelkohlenstoff.

Lösungsmittel für Fette, Schwefel, Kautschuk, Harze, Verwendung in Kunstseiden-, Glasfabrikation, Nahrungsmittel- und Zündholzindustrie, Schädlingsbekämpfung.

Kommt nach Lazarew und Mitarbeiter wegen der äußerst geringen Wasserlöslichkeit, des niedrigen Dampfdruckes, der guten exspiratorischen Ausscheidungsmöglichkeit für percutane Vergiftung nicht in Frage. Unter häufiger lokaler Einwirkung kann die Haut unter Auftreten von Parästhesien mumifizieren. Floret.

Dimethylsulfat und andere Ester, die durch die Haut aufgenommen werden, sind in ihren Dämpfen von hoher Giftigkeit und in ihren Hautreizungen stark. Weitere eingehende Angaben s. Zangger.

Aromatische Amido- und Nitroverbindungen.

Percutane Resorption und Vergiftungsmöglichkeit von aromatischen Amido- und Nitroverbindungen sind in häufigen Fällen bekannt und durch zahlreiche Tierversuche: Zieger, sowie an dem Autoexperiment von Schmidt-Kehl und Waskewitsch bestätigt. Vermöge ihres niedrigen Dampfdruckes ist die längere Berührung mit der Haut gewährleistet, wobei die hohe Löslichkeit eine schnelle Resorption ermöglicht.

Durch die Anhäufung im Organismus kommt es leicht zu schweren Vergiftungserscheinungen, was besonders in gewerblicher Hinsicht eine große Rolle spielt. (Über Nitrobenzol usw. siehe bei „gasförmige Stoffe".)

Organische Säuren:

Ameisensäure findet percutan therapeutische Verwendung in den Rheumabädern, doch glaubt Poulsson, die Wirkung sowohl auf die Wassertemperatur als auch auf die hautreizende Eigenschaft der Ameisensäure und des Terpentinöles aus den mitverwandten Fichtennadeln verteilen zu müssen.

Die Essigsäure wird ob ihrer keratolytischen Wirkung ähnlich wie die Mineralsäuren von der intakten Haut aufgenommen. Die Fruchtsäuren verhalten sich der Haut gegenüber völlig indifferent. Poulsson.

Carbolsäure wird von der Haut besonders nach Abseifen und Rasieren der Applikationsstellen gut resorbiert. Die offen gelegten Schweißdrüsen in der Achsel- bzw. Inguinalgegend können bei der Scabies-Behandlung große Mengen der Carbolsäure zur Resorption gelangen lassen, so daß es zu Vergiftungserscheinungen kommen kann. Langenbuch, Simon. Lewin berichtet von Parästhesien an den Fingern nach Carbolsäureberührung.

Carbol. Bei Verdünnstungverhinderung des Carbolwassers, selbst in verdünnten Lösungen, kann es ob der leichten Resorbierbarkeit an den peripher gelegenen Teilen zu Gangränbildung kommen. Poulsson.

Phenole.

Phenole werden sehr leicht von der intakten Haut resorbiert, verbinden sich unverändert mit Schwefelsäure und Glykuronsäuren und werden in Form der Alkalisalze der betreffenden gepaarten Säuren ausgeschieden. Lewin und Poulsson. Moncorps, Schmid und Throley haben eingehende Versuche über Phenolresorption durch die Haut angestellt, wobei sich zeigte, daß die Resorptionsgröße von der Wahl der Teerart, von der Konzentration, Vehikel und Anwendungsweise abhängig ist.

Ebenso gelangen dreiwertige Phenole, z. B. Pyrrogallol zur Resorption, doch ist wegen ihrer starken Giftigkeit selbst in kleinen Mengen Vorsicht am Platze.

Salicylsäure.

Die percutane Aufnahme der Salicylsäure in der Rheumatherapie ist allgemein bekannt. Gegenüber der früheren flüssigen und halbflüssigen Form des Vehikels ist man heute zu der ökonomisch bedeutsameren Form der salbenartigen Konsistenz des Vehikels übergegangen. Salicylsäure wird durch die Haut aus freier Salicylsäure, aus Salicylaten, Salicylestern wie -amiden aufgenommen, wobei für die Resorptionsgröße wie für die Resorptionsgeschwindigkeit nicht allein die chemischen Eigenschaften des Salicylpräparates — Wasser- und Lipoidlöslichkeit, Leichtigkeit der Spaltbarkeit in die Salicylkomponente und in Phenol, bzw. Alkoholrest innerhalb des Organismus, Fähigkeit aus öliger Lösung in wäßriges Medium überzugehen — sondern in hohem Grade die Zubereitungsweise und die Art des Vehikels von Bedeutung sind. Moncorps, Kionka, Merz, Poulsson.

Aus der fast unübersehbaren Literatur seien nur an geführt: Du Mesnil, Bourget und Barby, Bondszynski, Houghton, Impens, Dreser, Gundorow, Ritter, Lewin, Schumm-Socoloff, Juhl, Fubini Pierini, Schumacher, Ehringer, Pfeifer, Müller, Schmidt, Friedländer, Brandes.

Alkaloide.

Marfori-Bachem glauben die hohe Giftigkeit einzelner Alkaloide selbst in den kleinsten Dosen neben ihrer Affinität zu gewissen Organgeweben in dem Molekulargewicht suchen zu dürfen.

Cocain.

Nach Poulsson wird Cocain im Gegensatz zu den Schleimhäuten und offenen Wundflächen von der intakten, wasserundurchlässigen Haut percutan nicht aufgenommen. Im Gegensatz dazu stehen die Versuchsergebnisse von Mjiazaki.

Atropin.

Ebenso konnte die percutane Atropinaufnahme von Mjiazaki festgestellt werden.

Nikotin.

Die Aufnahme des Nikotins durch die Haut ist schon oft durch die Tatsache erwiesen worden, daß Schmuggler, die sich Tabakblätter auf die bloße Haut gebunden hatten, schwere Krankheitserscheinungen zeigten. Der experimentelle Nachweis stammt von Mjiazaki. Lewin berichtet nach Anwendung von Tabaklinimenten gegen Favus und nach Einstreuen von Tabakpulver auf die Haut gegen Läuse und Scabies, sowie nach Salbeneinreibungen von Allgemeinerscheinungen, Kollaps und Exitus. Karrenberg berichtet von einer gewerblichen Vergiftung bei einer „Löserin".

Veratrin.

Bestandteil mancher Haarwässer zur Förderung der Hyperämie, doch treten häufig nach anfänglicher Reizung der Nervenendigungen das Gefühl der Wärme, Brennen, Ameisenlaufen, Salivation und Erbrechen auf. Es findet weiterhin Verwendung in Salbenform gegen Neuralgien. Poulsson.

Pilocarpin.

Die percutane Pilocarpinaufnahme ist unter Beweis gestellt (Mjiazaki).

Strychnin.

Poulsson hält die percutane Resorptionsmöglichkeit für wahrscheinlich, was von Mjiazaki bewiesen worden ist.

Curare.

Curare soll von allen Applikationsstellen mehr oder minder, also auch von der intakten Haut aus, resorbiert werden können. Böhm. Aus alkoholischer Lösung gelang Mjiazaki der chemische Nachweis im Blut, auch der histochemische in der Haut.

Aconitin.

Aconitin, in die Haut eingerieben, verursacht neben Jucken und Prickeln Taubheit und Unempfindlichkeit. Der positive Nachweis ist von Mjiazaki erbracht worden.

Verschiedene.

In seinen experimentellen Versuchen hat Mjiazaki weiterhin die percutane Aufnahme von Chinin, Antipyrin, Phlorrhizin, Copaivabalsam, Nelkenöl, Oliganumöl, Casbis nachgewiesen.

Teakholz.

In der Teakholzbearbeitung kommt es wahrscheinlich auf Grund der ungesättigten Harzsäuren, die besonders im frischen Zustande eine günstige Resorptionstendenz zeigen, auf percutanem Wege zu häufigen Allgemeinerscheinungen bei den damit beschäftigten Arbeitern. Hoffmann hat in einer eingehenden Arbeit darüber berichtet.

Von Freise liegt eine eingehende Arbeit über Gesundheitsschädigungen durch Arbeiten an giftigen exotischen Hölzern vor, die durch ihren Gehalt an freien Harzsäuren, Saponinen, Phenolen und Alkaloiden im Staub auf die menschliche Haut gelangen und zu schweren Allgemeinerscheinungen führen können. Desgleichen berichtet er über giftige Rohstoffe in der Pflanzenölindustrie.

Japanlack.

Die große Giftigkeit des Japanlackes in seiner percutanen Wirkungsweise beruht auf dem Gehalt an Urushiol. Es rufen noch 0,001 mg Zucken der Haut hervor. Fränkel.

Farbstoffe:

Über das Absorptionsvermögen und die Permeabilität der Haut für Farblösungen berichtet Toshikazu. Er machte die Feststellung, daß wasserlösliche Farbstoffe (Fuchsin, Indigo, Carmin, Rhodanin B und Trypaflavin) aus wäßrigen oder alkoholischen Lösungen, wie auch aus Olivenölemulsionen ohne vorherige Hautoberflächenbehandlung, wie Druck und Reiben, selbst bei langer Einwirkungsdauer nicht percutan aufgenommen werden. Absorption der Farblösungen kommt erst dann zustande, wenn durch Seifenlösung oder Petroleumbenzin usw. die Beschaffenheit des Hauttalges bzw. der Hornschicht so weit verändert ist, daß eine bessere Berührung der Farbstoffe mit der epithelialen Lymphe gegeben ist. Dadurch können nach längerer Einwirkungsdauer wohl cholesterinlösliche, nicht dagegen wasserlösliche absorbiert werden.

Unter Zusatz von Saponin fand Milbradt bei dem Vital-Farbstoff Trypanblau eine besonders deutliche Resorptionsbeschleunigung. Gellhorns Angaben konnte er bei seinen Versuchen über das sehr differente Durchdringungsvermögen von Farbstoffen in Gelen bzw. Geweben bestätigen. Versuche über die Resorbierbarkeit von Eosin, Kristallviolett, Methylenblau, Silbernitrat, Tusche und Kadeöl machte Gougerot sowohl auf der gesunden als auch auf der lädierten Haut mittels einfacher Pinselungen. Dabei konnte er jedoch eine Resorption bei völlig intakter Haut nur durch gefäßerweiternde Mittel wie Acetylcholinchlorid erreichen. Dagegen wurden jene Stoffe von entzündlicher Haut schnell resorbiert.

Imschenetzky konnte nach 48stündiger Trypanblau-Applikation in Form von feuchten Verbänden durchdringende Färbung der ganzen Hornschicht, sowie Farbkörner in Histiocyten und in Zellen der regionären Lymphknoten feststellen.

Eine beschleunigte Farbstoffaufnahme durch die Kaninchenhaut aus alkalischer und saurer Lösung beobachtete Mjiazaki. Gleiche Ergebnisse erzielte er, wenn vor der Farbstoffeinwirkung die Haut mit Alkali oder Säure vorbehandelt war. Aus saurer Lösung war die Resorptionsbeschleunigung weniger groß.

Schlafmittel.

Die Schlafmittel lassen sich in ihrer Resorptionsfähigkeit, bzw. in ihrer resorptiven percutanen Wirkung in 3 Gruppen einteilen, Lazarew und Mitarbeiter, und zwar in:

1. percutan stark wirkende Mittel,
2. percutan mittelstark wirkende Mittel,
3. percutan unwirksame oder kaum wirkende Mittel.

Zu der ersten Gruppe gehören: Chloreton, Chloralhydrat, Isopral, Aleudrin, Urethan, Neuronal, die auf Grund ihrer guten Wasserlöslichkeit und durch die große Löslichkeit in Lipoidsolventien, wie durch die große Flüchtigkeit und den niedrigen Siedepunkt verhältnismäßig schnell eine percutane Wirkung in Form einer tiefen Narkose, die bis zum Exitus führen kann, auszulösen vermögen.

Die zweite Gruppe, die von Amylenhydrat und Paraldehyd gestellt wird, ist in ihrer Wirkung trotz der fast gleich großen Löslichkeit in Wasser wie in organischen Lösungsmitteln durch die raschere Entgiftung und Ausscheidung in ihrer Wirkungsweise beeinträchtigt.

Unter die dritte Gruppe fallen die Fettsäureureide: Adalin, Sedormid und die Abkömmlinge der Barbitursäure Veronal, Medinal, Luminal, Numal-Roche, die sich sowohl durch geringe Wasserlöslichkeit, — mit Ausnahme von Medinal — wie auch durch eine sehr geringe absolute Löslichkeit in den Lipoiden auszeichnen. Weiterhin sind sie wenig flüchtig, besitzen einen hohen Siedepunkt, wodurch sie in ihrer percutanen Wirkungsweise selbst in hohen Dosen nur zu gelegentlichen undeutlichen Schlafsymptomen führen können.

Für die Resorption und die percutane Wirksamkeit der Schlafmittel ist nach den gemachten Erfahrungen weniger die chemische Konstitution — vergleiche die Gruppe der stark wirksamen Hypnotica, in der sich neben Alkohol, Aldehyde, Carbonsäureester, ein Säureamid befindet — als vielmehr die physikalisch-chemischen Eigenschaften in Form ihrer Löslichkeitsverhältnisse zu Wasser und organischen Solventien, sowie durch den Grad ihrer Flüchtigkeit und die niedrigen Schmelzpunkte maßgeblich.

Hormone.

Obwohl die Kenntnis der Hormone jüngeren Datums ist, liegen schon viele Versuche vor, die ihr Verhalten bei der cutanen Applikation zu klären versuchen. So konnte allgemein bei der Gegenüberstellung — Hautpermeabilität und Hormone — Pietrowski nachweisen, daß verschiedene Hormone einmal fördernd, einmal

hemmend auf die Hautresorption wirken. Im besonderen Falle konnte er dies an der Froschhaut nachweisen, wo bei Anwesenheit von Thyroxin die sonst übliche Wasseraufnahme aufgehoben wurde. Bei Pituglandol konnte er hingegen eine Förderung der Resorption feststellen.

Insulin.

Ein Hormon, dessen percutane Anwendungsmöglichkeit nicht von geringer Bedeutung wäre, ist das Insulin. Mit diesem Problem haben sich schon manche Autoren auseinanderzusetzen versucht. So hat Wallgreen Insulin in Salbenform auf die unversehrte Haut eingerieben und durch anschließende Blutzuckerbestimmung die gute Resorptionsfähigkeit des Insulins nachweisen können.

Die Mängel der cutanen Applikation des Insulins liegen auf der Hand, da nach seiner Ansicht

1. die Dosierung unsicher ist,
2. der Insulinverbrauch 10mal größer ist als bei der subcutanen Anwendung,
3. damit auch die wirtschaftliche Frage ins Gewicht fällt.

Pribram fand allerdings nur die Notwendigkeit einer 5fachen Erhöhung der Dosis gegenüber der subcutanen Anwendungsweise. Zu gleichen Ergebnissen kamen Jongh, Laqueur, Nehring, Siegwart und Kassowitz.

Die letzteren Autoren haben dabei die Beobachtung machen können, daß rote Muskulatur als Unterlage und Bernstein-, Apfel-, Zitronen- und Brenztraubensäure die Insulinaufnahme fördern, während Essig- und Weinsäure dieselbe hemmen. Resorptionssteigernd wirkt auch eine vorausgehende Alkalisierung mit Ammoniaklösung in Petroläther.

In späteren Versuchen konnten sie beobachten, daß auch Cholesterin zu den die Insulinresorption hemmenden Stoffen gehört. Die Versuche Jacobis stellen die Rolle der Saponine bei der Hautresorption von Insulin dar. Er kommt zu dem Schluß, daß durch sie die Resorptionsgeschwindigkeit wesentlich erhöht wird.

Adrenalin.

Denselben Zusammenhang hat Jacobi für die percutane Adrenalinaufnahme feststellen können. Milbadt konnte sich bei Kontrollversuchen dieser Ansicht nicht anschließen, sondern stellt ein zu großes Mißverhältnis zwischen angewandter und später nachweisbarer Hormonmenge fest und macht dafür einen fermentativen Abbauprozeß der Hormone verantwortlich. Die Aufnahmefähigkeit des

Adrenalins durch die Haut findet ihre therapeutische Anwendung in Form der Asthmocut-Salbe.

Follikulin.

Über die weiblichen Keimdrüsenhormone liegen eine Reihe einwandfreier Versuche vor, die ihre Eignung für cutane Anwendungsart bezeugen. Zondek.

Nach Einreibung von Folliculinöl oder -salbe in die rasierte Gegend der Brustdrüsen tritt beim Meerschweinchen Größenwachstum und bei längerer Anwendung reichliche Milchsekretion auf. Dabei war zu beobachten, daß die gleiche Menge des Follikelhormons subcutan keinen größeren Erfolg hatte. Eine Tatsache, die aus dem üblichen Rahmen fällt, da sonst die Percutandosis das 7fache der subcutanen Dosis betragen mußte, um den gleichen Effekt zu erzielen.

Außer diesen Ergebnissen hat Zondek gezeigt, daß er dieselbe Wirkung mit dem Follikelhormon bereits schon nach wenigen Tagen bei der männlichen Brustdrüse erreichen konnte. 1937 ist Jadassohn zu ähnlichen Ergebnissen gekommen, indem er die günstige Beeinflussung des Brustwarzenwachstums bei Meerschweinchen durch percutane Anwendung des Follikelhormons erzielte.

Eine deutliche Steigerung der Milchsekretion konnte Ehrhardt durch die Anwendung eines anderen Hormons in Salbenform erreichen. Es handelte sich um die Suppletan-Salbe, die ein Hypophysenvorderlappenhormon, das Prolactin, enthält.

Über männliche Hormone und ihre percutane Anwendung berichten Dirscherl, Kaus und Voss. Es wird festgestellt, daß Androstendion am Kapaunenkamm stärker wirkt als Testosteron. Bemerkenswert ist das Ergebnis von Cook. Er gewann aus Menschenharn Transdehydroandrosteron. Dieser Körper hatte bei percutaner Applikation jedoch nur ¼ der Wirkung von Androsteron.

Vitamine.

Über die Resorption von Vitaminen durch die unverletzte Haut sind die Berichte nicht einheitlich. Brommer weist der Haut die Rolle als Stapelplatz einer Vitaminvorstufe zu, die auf Ultraviolettbestrahlung hin antirachitische Fähigkeiten entwickeln kann.

Für Vitamin D hat Amrhein, Florin den Nachweis der percutanen Resorptionsmöglichkeit an einer Reihe von Tierversuchen erbracht, wobei als gute Vitamin-D-Quelle bestrahltes Cholesterin in ungereinigtem Zustand genannt wird. Einen Schritt weiter kam

Fodor, die eine experimentelle Rachitis nach Einreibung von Vitamin-D zum Abklingen bringen konnte. Im allgemeinen wird zwar die percutane Resorption von Vitaminen in Salbenform für möglich gehalten, Grab ist jedoch der Meinung, daß die quantitative Resorptionsmenge ziemlich gering ist. Einen eingehenden Bericht über die Wirkungsweise von Vitaminsalben bei Wundbehandlung geben Lauber und Rocholl. Über spezielle experimentelle percutane Versuche der Verf. ist nichts bekannt.

Fermente.

Von den Fermenten wurde die Resorptionsmöglichkeit der Diastase percutan nachgewiesen, deren Wirkung bisher vielfach umstritten war und zu widerspruchsvollen Ergebnissen geführt hat. Die Amerikaner Deichmann-Grübler und Meyers haben bei percutaner Anwendung von Diastasepräparaten (Taka-Pankras-Malzdiastase) am normalen Menschen wie beim Diabetiker eine harnzuckervermindernde Komponente finden können. Sie glauben aber, die insulinartige Wirkung nicht der Diastase zuschreiben zu dürfen, sondern machen andere insulinartige Substanzen dafür verantwortlich.

Bei der Bedeutung der Hormone, Vitamine und Fermente für den normalen Funktionsablauf im menschlichen Organismus ist der weitere Ausbau der percutanen Anwendungsmöglichkeiten dieser Stoffe wünschenswert, da sie eine außerordentliche Erleichterung in der Applikationsweise gegenüber der parenteralen Zufuhr darstellen. Besonderes Gewicht ist auf das Auffinden von solchen Stoffen zu legen, die neben einer größtmöglichen Konservierungskomponente eine resorptionsfördernde Fähigkeit entwickeln.

Antigene.

Über die Permeabilität der Haut gegenüber Vaccinen berichtet Matsumoto, daß ohne besondere Vorbereitung eine hinreichende, kräftige aktive Immunisierung nach mehrwöchiger Einreibung von Typhusvaccinen in der Ellenbeuge auftrat.

Im Widerspruch dazu steht Aoki Toshikazu, der die normale gesunde Haut absolut undurchlässig gegenüber Antigenen und Antikörpern fand. Erst nachdem er die Haut mit Kochsalzlösung, Seifenlösung oder Petroleumbenzin abgerieben und anschließend mit physiologischer Kochsalzlösung nachgewaschen hatte, wurden Typhusvaccine, Diphtherietoxin, Typhusimmunserum und lebende Staphylococcen in physiologischer Kochsalzlösung verhältnismäßig leicht resorbiert.

Resorptionsförderung.

Durch Salben.

Zuvor muß erst die Frage behandelt werden, ob die Salbengrundlagen selbst (Glycerinfette, Vaseline und Paraffin, sowie Adeps lanae) zur Resorption gelangen. Eine wasserhaltige Lanolinsalbe, die in die Haut verrieben wird, wird von der Hornhaut sehr rasch aufgenommen. Den objektiven Nachweis hat Wild erbracht, indem er die übrig gebliebene Salbe abschabt, zurückwiegt und den eventuellen Gewichtsverlust feststellt. In der gleichen Versuchsanordnung fanden Bernhardt und Strauch keinen wägbaren Fettschwund, obwohl sie die Verdunstungsmöglichkeit durch Bedecken mit einem Uhrglas möglichst ausgeschlossen hatten. Gegen diesen Versuch wendet Stejskal ein, daß durch Stauung der Perspiration bei dem luftdichten Abschluß der Haut eine Wasseranreicherung derselben eintritt, die die Fettaufnahme erschwert. Wahrscheinlich besteht die Annahme Unnas zu Recht, daß die Fette zwar in die Hornschicht eindringen,aber nicht durch die Übergangsschichten in die Blutbahn gelangen können. Trotzdem kommen die Fette zur Resorption, und zwar durch die Talgdrüsenfollikel, in die sie bei der Einreibung eingepreßt werden. Den ersten positiven Beweis mit Olivenöl konnte Lassar in zweifacher Form liefern, einmal durch den Nachweis von Fetttröpfchen im Blut, ein andermal histologisch durch Schwarzfärbung der Follikel mittels Osmiumfärbung. Denselben Nachweis für Vaseline hat v. Sobieranski gebracht. Auch er konnte Vaseline auf chemisch-analytischem Wege nachweisen, und zwar mit Berlinerblau gefärbte Vaseline in mikroskopischen Schnitten von Haarfollikeln. Stejskal und Latzel scheinen eine percutane Ernährung mit Fett bzw. Olivenöl für möglich zu halten. Demgegenüber werden diese Angaben von Winternitz und Naumann entschieden bestritten. Auch Rothmann meint abschließend dazu, daß von einer percutanen „Ernährung" mit Fetten wohl kaum die Rede sein kann. Zwick findet nach Anwendung von grauer Salbe mikroskopisch reichlich Hg-Kügelchen in den Haarfollikeln und Talgdrüsen. Inwieweit die Salben fördernd auf die Hautresorption einwirken, darüber gibt am besten Wild Aufschluß. Er fand, daß weiches Paraffin Unguentum paraffini und Lanolinum anhydratum als zähe Salben sehr schlecht, Schweinefett und wäßriges Wollfett als geschmeidige Salben sehr gut zur Resorption gelangen. Die Ursache der Resorptionsförderung der Salben liegt in der Einreibbarkeit derselben, d. h. das mechanische Moment spielt die Hauptrolle, denn durch das Einreiben drücken wir die Salben unter hohem Druck in die Follikel ein. Einige Beispiele seien noch angeführt: Jodkalium wird in Salbenform besser resorbiert als in

wäßriger Lösung, Jodoform wird nach Herzfeld und Elin aus Salben besser aufgenommen als aus alkoholischer Lösung.

Durch Fettlösungsmittel.

Im allgemeinen scheint die Salbenapplikation der Anwendung der flüssigen Fettlösungsmittel nicht überlegen zu sein, z. B. findet Winternitz die Aufnahme von Alkaloiden durch ihre Lösung in Chloroform, Äther und Alkohol stark erhöht. Schumacher stellt fest, daß zum Nachweis der Salicylsäure im Harn 0,3 g in Salbenform, dagegen nur 0,15 g in alkoholischer Lösung notwendig ist. Winternitz beobachtete eine deutliche Aufnahme von Lithiumchlorid aus ätherisch-alkoholischer Lösung durch die Menschenhaut, während der Versuch aus wäßriger Lösung negativ ausfiel. Schließlich konnte Vogel die Resorption von Strychnin und Physostigmin in Chloroformlösung erzielen, nicht dagegen in wäßriger Lösung. Ein Grund für die resorptionsfördernde Fähigkeit der Fettlösungsmittel beruht wahrscheinlich darauf, daß sie die Follikelwandung besser benetzen als Wasser.

Durch verschiedene Pharmaca.

Über resorptionsfördernde Pharmaca gibt es viele Angaben in der Literatur, zu absolut gesicherten Kenntnissen konnte man aber nicht kommen. Rothmann. Experimentelle Versuche über die qualitative bzw. quantitative Aufnahme durch die unverletzte Haut von Arzneimitteln, wie Jod, Salicylsäure, Pyrrogallol, Naphthalin, Atophan, an Hand der Ausscheidung im Harn wurden von Milbradt unternommen. Er kam zu dem Ergebnis einer zu Beginn gesteigerten Ausscheidung, der nach einem Absinken später ein erneuter Anstieg in der Ausscheidung folgt. Bei Saponinzusatz zeigte sich eine gegen die Norm gesteigerte Frühausscheidung, die Spätausscheidung war herabgesetzt, die Latenzperiode war nicht so deutlich. Daß jedoch der generelle Zusatz von Saponinen bei den gebräuchlichen Salben in der Therapie zur Resorptionsförderung in der Zeiteinheit sehr problematisch ist, zeigen die dabei öfter auf getretenen pathologischen Hautveränderungen. Lediglich bei Anästhesinsalben ist ein Erfolg auf Grund einer geringen Anästhesin einsparung zu verzeichnen.

Mjiazaki untersuchte die verschiedensten Pharmaca auf ihre resorptionsfördernde bzw. -hindernde Eigenschaften und fand dabei, daß: Cholin, Pituglandol, Natriumbicarbonat, Kalium, Theocin, Galle und Traubenzucker fördernd wirken. Histamin verhielt sich neutral. Hemmenden Einfluß übten aus: Atropin, Pilocarpin, Ergosterin, Adrenalin, Insulin, Thyroidin, Salzsäure, Calcium und Urotropin.

Durch physiologische Reize.

Durch Reizung der Hautnerven erreicht man eine Polarisationsabnahme, die gleichbedeutend mit einer vermehrten Permeabilität ist. (Gildemeisters galvanischer Hautreflex!) Aber nicht nur bei Reizen der Hautnerven, sondern bei direkter Zellreizung mit mechanischen, chemischen, thermischen und elektrischen Reizen sinkt der polarisatorische Übergangswiderstand. Permeabilitätserhöhende Wirkung haben K-Ionen, in größeren Konzentrationen auch H-Ionen, am meisten aber OH-Ionen. Den gleichen Effekt unter Einwirkung ultravioletter Strahlen in der menschlichen Haut hat Regelsberger und Gans nachgewiesen. Keller deutete diese Erscheinung im Sinne einer Membranschädigung. Auffallend ist, daß starke Basen und Säuren schlechter eindringen als schwache. Gans.

Durch Elektrophorese.

Substanzen, die sonst nicht, oder nur gering in die Haut eindringen, können mit Hilfe des Gleichstromes in den Körper eingeführt werden. Dieser Vorgang wird am besten mit „Elektrophorese" bezeichnet, da die „Kataphorese" speziell für die Wanderung kolloidgelöster Teile vorbehalten ist. Eine „Iontophorese" liegt vor, wenn die Ionen einzeln in entgegengesetzter Richtung ziehen. Schließlich bezeichnet „Elektrodosmose" die Wanderung einer Flüssigkeit durch ein elektrisch geladenes Diaphragma unter Einwirkung des elektrischen Stromes. Nach Rein ist letztere Art bei der Einführung von Substanzen in die Haut maßgeblich.

Durch die unverletzte menschliche Haut gelangen die meisten Substanzen, wenn sie in Alkohol, Äther, Chloroform gelöst sind. nur gering, in wäßriger Lösung jedoch fast nicht. Parisot und Munk. Mittels galvanischen Stromes wurden solche Stoffe wie Jodkali und Chinin in den menschlichen Körper gebracht. Wagner und Herzog brachten auf dem Wege der Kataphorese mit Cocainlösung eine Hautanästhesie, wenn auch nur von kurzer Dauer zustande. Doch waren die dabei erzielten Ergebnisse zu gering, als daß sie von praktischer Bedeutung hätten sein können. Rein hat nun ein Verfahren zur lokalen Betäubung der Haut mittels Cocain-Elektrophorese ausgearbeitet, welches allen bisherigen Methoden weit überlegen ist und infolgedessen auch praktische Bedeutung erlangen kann.

Neutralsalze in wäßriger Lösung, die kaum durch die Haut zur Resorption zu bringen sind, können mit Gleichstrom ohne weiteres aufgenommen werden, z. B. Jod, Brom, Lithium. Bruns, Frankenhäuser, v. Marcuse und Strasser.

Alkaloide in wäßriger Lösung, wie Strychnin und Morphium, die bei Aufpinselung auf die Haut ohne Wirkung sind, zeigen, elektrophoretisch eingeführt, in kurzer Zeit ihre allgemeine Giftwirkung. Ebenso tritt bei Adrenalin, Pilocarpin, Cocain erst unter elektroendosmotischer Wirkung lokal eine Anämie, Hyperhydrosis, Anästhesie auf. Erleichtert wird auch der Durchtritt der Farbstofflösungen. Zu betonen ist, daß durch die Gleichstromwirkung die Übergangsschicht nicht durchbrochen wird. Vielmehr wird nur der Resorptionsweg durch die Anhangsorgane besser ausgenützt. Ehrmann und Rein haben dies histologisch durch elektrophoretische Einwanderung von Farbstoffen in die Haut nachweisen können, und zwar von Methylenblau und Ichthyol. Jamada und Jodlbauer machten außerdem die Feststellung, daß auch eine Änderung in der Permeabilität eintritt, denn sie beobachteten eine beträchtliche Förderung, wenn die Durchleitung des elektrischen Stromes dem Resorptionsversuch vorausgegangen war. Eine Anschauung, die Rothmann ablehnt. Daß neben der Elektroendosmose, wie sie besonders Rein vertritt, auch die Iontophorese von praktischer Bedeutung ist, dafür setzt sich besonders Frankenhäuser ein. Abschließend spricht sich Rothmann für ein Zusammenwirken beider Vorgänge aus.

Zusammenfassung.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß alle flüssigen, alle gelösten und gasförmigen Stoffe durch die menschliche Haut aufgenommen werden können, wenn auch z. T. nur in geringer Menge, vorausgesetzt, daß die Stoffe in der Haut nicht chemisch verändert werden. Ist die mechanische Einwirkung groß genug, was besonders durch Salbeneinreibung gegeben ist, dann können selbst grobdisperse Stoffe die Haut durchdringen, zwar nicht durch die Epidermis, sondern durch ihre Anhangsgebilde, die Haarbalg-, Talg- und Schweißdrüsen.

Wenn auch wasserlösliche Stoffe nur langsam und in winzigen Mengen die Haut durchwandern können, so ist doch ein bestimmtes Verhältnis Wasserlöslichkeit/Lipoidlöslichkeit notwendig, um eine optimale Resorption zu erzeugen.

Praktisch ist dies von größter Bedeutung, denn viele Stoffe in Medizin und Technik gehören hierher.

Zunächst in der Medizin die Tausende von Heilmitteln, keineswegs nur Fette, Öle, Pflaster, Salben, oder die Alkoholika und aromatischen Mittel, sondern auch die zahlreichen Naturstoffe organischer Art; alle Verbindungen werden davon umfaßt, angefangen von der Salicylsäure und den Phenolen bis zu den neueren, z. T. körpereigenen Heilmitteln der Vitamin- und Hormonreihe.

In der Technik spielen lipoidlösliche Chemikalien von Tag zu Tag eine wachsende Rolle, besonders flüchtige organische Stoffe, Gase und Dämpfe aller Art. Es sei nur erinnert an die Teerprodukte, an Benzol, Nitrobenzol und Anilin, an die technischen Lösungsmittel, die Brenn- und Treibstoffe, die Feuerlöschmittel, die Chemikalien der Kälteindustrie, die Mittel zur Schädlingsbekämpfung und die unübersehbare Zahl der im Kleingewerbe verbrauchten chemischen Stoffe.

Weiter ist die Möglichkeit eines Durchtrittes von Salzen durch die Haut von großer praktischer Bedeutung für die Klärung der zahlreichen ungelösten Probleme der Pharmakologie des Wassers und der Salze, besonders in ihrer Anwendung auf die Balneologie.

Die Resorption von Metallen durch die Haut besitzt praktische Bedeutung nicht nur für die Medizin, sondern auch für die Technik, nicht zuletzt für die Schönheitspflege. Die gesundheitlichen Gefah

ren bei der Herstellung, Verwendung und Verarbeitung von Schwermetallpräparaten sind sehr vielgestaltig. Ein weites Feld der Arbeit ist noch frei für die Klärung der Frage von Zufuhr von Nahrungsmitteln durch die Haut, z. B. von Ölen und Fetten. Haben diese Untersuchungen zur Zeit nur theoretische Bedeutung, so kann doch einmal diese Fragestellung in dieser oder jener Richtung von Wichtigkeit sein.

Auch eine Reihe anderer Gebiete, Luftschutz, Rettungswesen, Gewerbehygiene, ziehen Nutzen aus der weiteren Verfolgung dieser Fragen, am meisten kommt es aber der Medizin zugute. Es wird sich daraus eine tiefere Erkenntnis des Wesens von Heil- und Giftwirkungen ergeben. Aus der theoretischen Durchdringung und fortschreitenden Verbesserung der ärztlichen Methodik, durch die Auffindung neuer Heilverfahren, z. B. dem weiteren Ausbau der Methoden zur Schmerzstillung, der örtlichen Betäubung, der Vitamin- und Hormonbehandlung, der Zufuhr von kleinsten Mengen hochwirksamer Arzneistoffe durch die Haut ergibt sich die Aussicht auf neue Wege in der Behandlung des kranken Menschen.

Zum Schlusse möchte ich Herrn Prof. Dr. Flury für die freundliche Überlassung des Themas, sowie für die Ratschläge bei der Durchführung meiner Dissertationsarbeit meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Literatur zur Einleitung.

Bethe u. Toropoff: Z. physikal. Chem. *88*, 686, (1914); *89*, 597, (1915).
Cohnheim: Z. Biol. *36*, 126, (1898).
v. Dalmady: Z. physik. u. diät. Therap. *24*, 137, 195, (1920).
Filehne: Berl. Klin. Wschr. 1898, Nr. 3, S. 45.
Heidenhain: Pflügers Arch. *56*, 579, (1894).
Heuß: Mschr. prakt. Dermatologie *14*, 343, (1892).
Reid: Biologic. med. J. 2, 776, (1898).
Rein: Verh. phys.-med. Gesell. Würzburg, *49*, 105, (1924).
— Z. f. Biol. *81*, 124, 141, (1924); *84*, 41, 118, (1925); *85*, 195, 217, 233, 236, (1926).
Schierbeck: Arch. f. Hyg. *16*, 226, (1893).
Schmidtmann: Z. exp. Med. *45*, 714, (1925).
Sharlitt, H. u. M. Scheer: Arch. of Dermatol. *7*, 529, (1923).
Shinhin: Mitt. med. Ges. Tokio *43*, 1028 in d. Ber. über die ges. Physiol. Bd. *53*, S. 595.
Süßmann: Arch. f. Hyg. *90*, 175, (1922).
Talbert: Americ. J. Physiol. *50*, 443, (1919); *61*, 493, (1922); *63*, 350, (1923).
Unna: Berl. Klin. Wschr. 1921. I. 571.
Verzar: „Die Resorption aus dem Darm", in Handbuch der norm. und path. Physiologie, Bd. 4.
Zuelzer: Z. klin. Med. *53*, 403, (1904).

Literatur zum Abschnitt „Metallische Gifte, einschließlich der metallorganischen Verbindungen".

Adler, A.: zit. bei Fühners Sammlg. von Verg.-Fllen, Bd. 1, S. 145, (1930).
Albrecht, P. u. E. Evers: Med. Klin. *23*, 287—288, (1927).
Alexander, A. u. K. Wendel: Dtsch. med. Wschr. 1923, S. 1021.
Bamberger: Über die Resorption des Silbers von der Haut aus. Inaug.-Diss. Würzburg 1902.
Bammberger: Berl. Klin. Wschr. 1903, S. 775.

Basch: Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol. *111*, 126, (1926).
Binswanger, L.: Pharmakologie, Würdigung der Borsäure. (1864).
Bischoff u. Maxwell: J. of Pharmac. *34*, 85, (1928).
Blaschko, A.: Mh. Dermat. *5*, 197, (1886).
— Arch. f. mikr. Anatomie *27*, 651, (1886).
— Dtsch. Med. Wschr. 1889, S. 925.
Bondszynski: Arch. f. exp. Pathol. und Pharm. *38*, S. 88.
Bourget u. Barby: Therapeut. Monatsbl. 1893, S. 604.
Bresgen: Berl. Klin. Wschr. 1872, S. 72.
— Steindorfs klin. Mit.Bl. über Augenheilkunde *78*, 51, (1927).
Brieger, H.: Z. f. exp. Pathol. und Therap. *21*, 293, (1920).
Buchtala: Z. f. physiol. Chem. *83*, 249, (1913).
Buchtala u. Matzenauer: Wien. Med. Wschr. *63*, 2537 und 2504, (1913).
Buck u. Kumro: J. of Pharmacol. *38*, 161, (1930).
Bürgi: Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol. *54*, 338, (1906).
— Korresp.Bl. Schweiz. Ärzte Nr. 19, S. 38, (1908).
Bürgi u. Abelin: Korresp.Bl. Schweiz. Ärzte 42, 793, (1912).
Burmeister: Arch. f. Dermat. und Syph. Bd. 85, 389.
Canals: J. Pharmacie 2, 121, (1925).
Credé: Münchn. Med. Wschr. 1897, 1000.
— Arch. klin. Chir. *55*, 661, (1897).
— Klin. ther. Wschr. 1898, 457.
Crzellitzer, A.: Zur Kenntnis des Fluornatriums. Breslau 1895.
Diesselhorst: Berl. Klin. Wschr. 1907, 1243
Dixon: zit. in Final. Report. des Brit. Ethyl. Petrol Comites.
Dörle, M. u. K. Ziegler: Z. f. klin. Med. *112*, 237, (1929).
Dreser: Therapeut. Monatsh. 1903, Bd. 17, S. 131.
Dutton: J amer. med. Assoc. *16*, 1648, (1911).
Ehringer: Inaug.-Diss. Gießen 1909.
Ehrmann: Wien. med. Presse 1889, 915.
Eldridge, W. A.: Report Chemical Warfare Service Nr. 29, 5. Okt. 1924 (1929).
Engelhardt, W. D.: Arch. f. Dermatol. *156*, 1—42, (1928).
Flury, F. (Blei): Heffters Handbuch der exp. Pharmakol. Bd. 3, Teil 3, 1934.
— Permeabilität der Haut für Pharmaca und Gifte. Zürich 1938.
— „Über Kampfgasvergiftung", Z. f. d. ges. exp. Med. *13*, 523, (1921).
Flury-Zangger: Lehrbuch der Toxikologie. Springer, Berlin 1928.
Fubini Pierini: Arch. ital. di biol. 1895.
Fundk: zit. bei Fühners Sammlg. von Vergift.-Fällen Bd. 1, 89, (1930).

Gautrelet: zit. bei „Silber", Heffters Handb. d. exp. Pharmakol. Bd. 3, Teil 3, Springer 1934.
Giemsa, G.: Dermat. Wschr. *79*, 1567—1572 (1924).
— Med. Klin. *22*, 60—61 (1926).
Görlitzer, V.: Med. Klin. *28*, 717, (1932).
Günther, G. (Brom): Prag. Z. Tiermed. A. 1926, 25.
Günther, G. (Jod): Prag. Z. Tiermed. A. 1926, 55.
Gundorow: Arch. f. Dermatol. u. Syph. Bd. 71, S. 17.
Haase, K.: Resorption von Ferrichlorid beim Frosch, Leipzig, Diss. 1936.
Hall: Lancet 1899, I. S. 261.
Henderson u. Haggard: Noxious gases, New York 1927, IV und V.
Hesse: Dermatol. Z. 1907, Bd. 14.
Heubner, W.: Heffters Handb. d. exp. Pharmakol. Bd. 3, Teil 3, S. 435.
Houghton: American. J. of Physiol. Bd. *13*, S. 331.
Impens: Pflügers Arch. Bd. 120, S. 131.
Juhl: zit. nach Gundorov.
Kabelik u. Thomeyer: sb. pr. A. rozp. 1929, H. 151, C. r. Soc. Biol. Paris 110, 395 (1932).
Kahlenberg: J of biol. Chem. *62*, 149, (1924).
Kehoe, R. A.: J. amer. med. Assoc. *85*, 108, (1925).
J. Labor. a. klin. Med. *12*, 554, (1927).
J. of med. Cincinati *11*, 3, (1930).
(Bleivergiftung: Diagnose und Behandlung.)
— Tetraethyl Lead Poisoning Jour. amer. med. Assoc. *85*, 108, (1925).
Kehoe u. Thamann: Amer. J. Hyg. *13*, 487, (1931).
Kehoe, Thamann u. Cholak: An Appraisal of the Lead Hazards etc. J. ind. Hyg. *16*, 100, (1934).
Kionka: Klin. Wschr. 1931, S. 1570.
Klarenbeck: Spirocheticidal action of potassium sodium tartrobismuthate (Trepol) Tijdschr. diergne esk. 49, 431 (Utrecht 1922). Siehe auch ebenda 48, atl. 21 (1920).
Klauder, I. V.: Arch. of Dermatol. 7, 721—744 (1923).
Klimmer: Münchn. Med. Wschr. 1902, 331.
Klötzing, K.: Fühners Sammlg. von Vergift.-Fällen Bd. 1, S. 189, (1930).
Kolle u. Mitarb.: Z. f. Immunitätsforsch. und exp. Therap. *19*, 66, (1913).
Kolle, W.: Dtsch. med. Wschr. *39*, 825, (1913).
Komiyama: Klin. Wschr. 1925, 2012—2013.
Kramer: „Das Silber als Arzneimittel betrachtet", Halle 1845.
Krause u. Collier: Ber. Dtsch. Chem. Ges. *62*, 135, (1929).

Kürthy: Biochem. Z. *150*, 173—176 (1924).
Langenbuch: Berlin. Klin. Wschr. 1878, S. 412.
Lazarew u. Mit.: Arch. f. Gewerbepath. und Gewerbehyg. Nr. 2, 261 ((1931).
Legge-Goadby: zit. bei Flury, Blei, Heffters Handb. d. exp. Pharmakol. Bd. 3, Teil 3.
Lehmann, G.: Arch. internat. de Pharmacodyn et de Thérap. März 1937.
Lehmann, K. B.: Kurzes Lehrbuch d. Arbeits- und Gewerbehyg. 1919.
Lehmann, K. B. u. F. Göbel: Arch. f. Hyg. *43*, 116, (1902).
Lewa, J.: Münchn. Med. Wschr. Nr. 76, 1368.
Lewaditi: zit. bei Heffters Handb. d. exp. Pharmakol. Bd. 3, Teil 4.
Lewin, G.: Berl. Klin. Wschr. 1886, 417 und 437.
Lewin: Nebenwirkungen der Arzneimittel, Hirschfeld, Berlin 1899. (Chrom): Chem. Ztg, *31*, 1076, (1907).
Lomholt: Arch. f. Dermatol. *126*, 1, (1918);
Brit. J. Dermatol. *32*, 353, (1920);
Biochemic. J. *18*, 693 (1924).
Handbuch der Hautkrankh. 18, I. (1928).
Lomholt u. Kissmeyer: Münchn. Med. Wschr. *64*, 1292, (1917).
Lomholt, S. ((Wismut): Im Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankh. 18, 261, (1928).
Macht, D. J.: Fühners Sammlg. v. Vergiftungsfällen Bd. 1, 103, (1930).
Malira: Med. Klin. 1926, Nr. 22, Nr. 46.
Z. f. wissensch. Bäderkunde, 1927, 323.
Mariani: Ricerche sperm sull'azione farmacologica dei preparati di bismuto XX Riumione Soc. Ital. di Derm. e. Sif. 20—22, 12, 1923, Firenze Giorn. ital. hal. ven. pelle *65*, 503—512 (1924).
Marmé: W. Z. f. rat. Med. *29*, 125, (1867).
Mayerhofer: C. I. C. Hellers Arch. 1846, 321.
Meillère: Le Saturnisme, S. 61, Paris 1903.
Merz, K. W.: Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. *269*, 449—456, (1931).
Du Mesnil: Arch. f. klin. Med. *50*, 101.
Moncorps, C.: Arch. f. exp. Path. und Pharmakol. *141*, 67 (1929).
(Salicyls): Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol. *163*, 377—392 (1932).
(Quecksilber): Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol. *155*, 51 u. 60 (1930).
Moncorps, C., R. Schmid u. M. Throley: Arch. f. exp. Path. und Pharmakol. *185*, 572, (1937).

Myiazaki, K. u. T. Oyama: Hifu-to-Hitzunjo 2, Heft 3, dtsch. Zusammenfassung 11, (1934), ref. Ber. f. d. ges. Physiol. *83*, 447, (1935).
Niemeyer Münchn. Med. Wschr. 1915, S. 963.
Nyiri, William u. M. Janniti: J. of Pharmakol. *45*, 85—107, (1932).
Ochsner, E. H. u. Kahlenberg, L.: Med. Herald, *30*, 33, (1911).
Oelze, F. W.: Klin. Wschr. 3, 883—884, (1924).
Oliver: Gaz. méd. Paris 1872, 325.
Olmer u. Tian: C. r. Soc. Paris *65*, 742, (1908).
Paschkis u. Obermayer: zit. bei Poulsson, E.: Lehrbuch der Pharmakologie, Hirzel, Leipzig 1937.
Pfeifer: Inaug.-Diss. Würzburg 1886.
Poulsson, E.: Lehrbuch der Pharmakologie, Hirzel, Leipzig 1937.
Ramsay u. Groebner: Amer. J. Dis. Childr. *20*, 199, (1920).
Rauschkob u. Mitarb.: Arch. of. Dermat. *20*, 176, (1929).
Riesenfeld, N.: Inaug.-Diss. Würzburg: Arbeiten aus dem Pharmakologischen Institut, Bd. 4. (1894—97).
Ristic, V.: Führers Sammlg. v. Vergiftungsfällen, Bd. 2, 199, (1931).
Ritter: Berl. Klin. Wschr. 1886, Nr. 7.
Rothmann: zit. in Bethe, Handb. d. norm. u. path. Physiologie, Bd. 4, (1929).
Schmidt: Zbl. f. Hyg. *1*, S. 21, (1924).
Schulze u. Rhonhof: Zbl. f. Gynäkol. Jg. 51, Nr. 40, 2522—2533, (1927).
Schumacher: Inaug.-Diss. Gießen 1908.
Schumm Socoloff: zit. nach Gundorov.
Schuster: Arch. f. Dermatol. *94*, Nr. 1, (1909).
Schwartze, E. W. u. C. L. Alsberg: J. of Pharmac. 21, 1, (1923).
Sayers Fieldner Yant u. Thomas: Exp. Stud. on the effect of Ethyl gasoline U. S. Bur. of Mines, 1927.
Seitz: Arch. f. Hyg. *106*, 160, (1931).
Shuiters, A.: zit. bei Führers Sammlg. v. Verg.-Fällen I, S. 87, (1930).
Simon: Revue mensuel des malad. d. l'enf 1877, Bd. V, 119.
Süßmann: Studien über die Resorption von Blei und Quecksilber durch die unverletzte Haut des Warmblüters. Arch. f. Hyg. *90*, 175, (1921).
Stigler, R.: Münchn. Med. Wschr. 1929, II. 1795—1796.
Streffer, P.: Über die Häufigkeit unangenehmer Nebenwirkungen verschiedener Mercuralien. Arbeiten aus dem Pharmokologischen Institut Würzburg.
Tappeiner, H.: Arzneimittellehre 1908, Vogel Leipzig.

Teleky: Zbl. f. Gewerbehyg. *2*, 128, (1914).
Traube-Mengarini: Arch. f. A. nat. u. Physiol. 1892, Suppl. I.
Truffi: Boll. Soc. ital. Biol. sper. *3*, 433, (1928).
Urban u. Colden, Hauser u. Forschbach: Berl. Klin. Arch. 1919, 365.
Vannotti: Arch. f. Gewerbepath. u. Gewerbehyg. Nr. 8, 266, (1938).
Vogel, G.: Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thérap. *5*, 217, (1898).
Vogt u. Burkhardt: Arch. f. Hyg. *85*, 323, (1916).
Voigt: zit. bei Poulsson, E.: Lehrbuch d. Pharmakologie. Hirzel, Leipzig 1925.
Welander: zit. bei Poulsson, E.: Lehrbuch der Pharmakologie 1925. Hirzel, Leipzig.
Wieland u. Behrens: zit. bei Heffter's Handbuch d. exp. Pharmakologie Bd. 3, Teil 1.
Winternitz: Arch. exper. Path. und Pharmakol. *25*, 225 (1889). Arch. f. Dermatol. 21, 783, (1889).
Zangger, H.: Vergiftungen in Mohr und Staehelein, Handbuch d. inn. Med. *6*, (1919).

Literaturangaben zum Abschnitte: „Gase".

Beneke, R.: Z. Bäderkunde *4*, 148, (1929).
Boehm: Handbuch der Intoxikationen, 90, 173, 184.
Coleosi: zit. bei Königstein, Handb. d. Haut- und Geschlechtskrankheiten, von Arzt und Zieler, I. Bd., S. 249, (1934).
Dalmady Z. v.: Z. f. phys. diät. Therap. *24*, 137, 195, (1920).
Drescher, K.: Über die Absorption von Gasen durch die äußere Haut. (Nicht im Druck erschienen.) Diss. Würzburg 1920.
Drinker, Ph.: J. ind. Hyg. *14*, 1, (1932).
Eimer, K.: Arch. f. Pathol. und Hygiene *170*, 683—700, (1923).
Fick: Kompendium der Physiologie, zit. von Drescher.
Filehne: Arch. internat. Pharmacodyn. et de Therap. *7*, 133, (1900).
Flury u. Zernik: Schädliche Gase, Springer, Berlin 1931, S. 405.
Franchini u. Petri: Biochem. Z. Herausg. E. Buchner, 9. Bd., S. 442, (1908).
Freund: Münchn. Med. Wschr. *79*, 1502, (1932).
Gast: Ammoniakresorption, Inaug.-Diss. Würzburg, 1899.
— zit. nach Schwenkenbecker, Arch. f. Anat. und Physiol. 1904, 121.
Gerlach: Arch. f. Anat. u. Physiol. *185*, 431.
E. Müllers Arch. Anat. u. Physiol. 1851, 431, zit. nach H. Aubert, Pflügers Arch. *6*, 539 (1872).

Hediger, St.: Klin. Wschr. 1928, Nr. 33, 1533.
Schweiz. med. Wschr. 1921, Nr. 7, 137.
Kehoe u. Thamann: Americ. J. of Hyg. *8*, 478, (1931).
Kmietowicz, jun. Fr.: zit. nach Zbl. Hautkrankh. *30*, 700, (1929) (Poln.).
Königstein: Physiologie der Haut, in: Handb. d. Haut- und Geschlechtskrankh. von Arzt und Zieler, I. Bd., S. 141, (1934).
Krämer: Inaug.-Diss. Würzburg 1903.
Krogh, A.: Scand. Arch. Physiol. (Berlin und Leipzig *15*, 328: *16*, 348, (1904).
Kunkel: Handbuch der Toxikologie, Jena 1901.
Kühne: Lehrbuch der physiol. Chemie, 1868.
Laqueur u. Gottheil: Z. f. physik. Therap. *33*, 207, (1927).
Laskowski: zit. nach Zbl. f. Hautkrankheiten, *36*, 55, (1931).
Lazarew u. Mitarb.: Arch. f. exp. Pathol. und Pharm. *168*, 162, (1932).
Lehmann, G.: Arch. internat. Pharmacodyn. et de Thérap. *55*, 331—346, (1937).
Arch. internat. Pharmacodyn. et de Thérap. März 1937.
Lehmann, K. B.: Beitrag zur Physiologie und Pathologie (Festschrift für Hermann 1908, 130).
Kurzes Lehrbuch der Arbeits- und Gewerbehyg. 1919. S. 137, 152, 256, 259.
Lewin: Die Kohlenoxydvergiftung, Handb. f. Mediziner. Techniker und Unfallrichter, Springer, Berlin 1920.
Liljestrand, G. u. R. Magnus: Pflügers Arch. *193*, 527, (1922).
Madden: An experimental inquiry into the physiology of cutaneous absorption. Edinburg 1838.
Maliwa: Wien. klin. Wschr. 1926. Nr.4. 116.
Du Mesnil: Über das Resorptionsvermögen der normalen menschlichen Haut. Ziemssens Arch. f. klin. Med. 1894.
Mougeot, A. u. Aubertot: Arch. of med. Hydrol. 12/2 92—293 (1934).
Noelle: Untersuchungen über das Absorptionsvermögen der menschlichen Haut für Gase. Inaug.-Diss. Würzburg 1895/96.
Noeller: Zbl. f. Bakteriologie *89*, 55, (1922).
Reid, Hunt: in Heffters Handb. d. exp. Pharmakol. 1. Bd., S. 720. (1923).
Röhrig: Physiologie der Haut, Berlin 1876, S. 30 und 31.
Pokrowsky: Über die Vergiftung mit Kohlenoxydgas. Virchows Arch. f. path. Anat. *30*, 525, (1864).
Prausnitz u. Schultzik: Dtsch. Med. Wschr. *54*, 504, (1928).
Prever: Die Blausäure I und II. Bonn. bei Cohen und Sohn. 1868. Bd. II. S. 43.

Schleyer: Ein Beitrag zur Frage der Perspiration bei den Säugetieren. Inaug.-Diss. Würzburg 1901/02, S. 17 und 20.
zit. nach Schwenkenbecher, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1904, 121.
Schmid, G.: Arch. internat. Pharmacodyn. et de Thérap. *55*. 318—330, (1937).
Schütze: Arch. Hyg. *98*, 70, (1927).
Schwenkenbecher: Arch. f. Anat. u. Physiol. 1904, 121.
Arch. f. Anat. u. Physiol. 1904, 150.
Sametinger, E.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. *159*. 1, (1931).
Salzmann, F.: Münch. Med. Wschr. 1920, I 679.
Shaw, L. A. und A. C. Messer und S. Meiß: Americ. J. Physiol. *90*, 107, (1929).
Americ. J. Physiol. *95*, 13, (1930).
Siebert: Pharmakologie der Haut, in Jadassohns Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankh. Bd. *5*, 1. S. 158, 374, Berlin 1930.
Stejskal: Zbl. f. Hautkrankheiten *26*, 537, (1928).
Traube-Mengarini: Über die Permeabilität der Haut. Arch. f. Anat. und Phys. Abtlg. Suppl. 1892.
Vogel, G.: Virchows Arch. *156*, 566, (1899).
Walton u. Winterspoon: J. of Pharmacol. *26*, 315, (1928).
Winternitz: Zur Lehre von der Hautresorption. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. *28*, 404, 1891.
Dtsch. Arch. klin. Med. *72*, 258, (1901).
Xylander, O.: Über die Ausscheidung von Jod im Harn nach Applikation von Jodsalben. Inaug.-Diss. Würzburg. Arbeiten aus dem Pharmakol. Institut Würzburg, Bd. 4. 1898—1905.
Zernik: Neuere Erkenntnisse auf dem Gebiete der schädlichen Gase und Dämpfe. In Weichardts Ergebn. d. Hyg. *14*, (1933).
Zuelzer, G.: Z. klin. Med. *53*. 403, (1904).

Literaturangaben zum Abschnitt „Lösungsmittel".

Beck und B. v. Fenyvessy: zit. bei Hans Paffrath, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. *174*, 143, (1934).
Bier: zit. nach Poulsson, E.: Lehrbuch der Pharmakologie, Hirzel, Leipzig 1922.
Brown-Sequard: 1881, zit. bei K. B. Lehmann und F. Flury: Hygiene und Toxikologie der Lösungsmittel. Springer. Berlin 1938.
Claude de Bernard: 1875. zit. b. Lehmann-Flury: Hygiene und Toxikologie der Lösungsmittel, Springer 1938.

Colman: Lancet 1907, I. 1709.
Erlanger: zit. nach Poulsson, E.: Lehrbuch der Pharmakologie, Hirzel, Leipzig 1922.
Fairley, A. u. Mitarb.: J. of. Hyg. *34*, 486, (1934).
Floret: Ärztliche Merkblätter über berufliche Erkrankungen. Springer, Berlin 1930.
Flury-Zangger: Lehrbuch der Toxikologie, Springer, Berlin 1928.
Gasq: M.: Etude Toxicologique et Hygienique des solvents chlorés acéthyleniques: Bordeaux Delmas 1936.
Goldschneider, A. und G. Joachimoglu: Pflügers Arch. 1932, 206.
E. Groß u. A. Grosse: Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol. 168, 432, (1932).
Harnack, E.: Lehrbuch der Arzneimittellehre und -verordnungen, Voß, Leipzig und Hamburg 1883.
Heymans: Ann. Soc. Gant. 1892.
Kionka, H.: Münchn. Med. Wschr. 1931, II. 2107.
Lapidus, G.: Arch. Gewerbehyg. *102*, 124—131, (1929).
Lazarew, Brussilowskaja, Lawrow u. Lifschitz: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. *143*, 223—233, (1929).
Arch. f. Hyg. *102*, 227—239, (1929); *106*, 112—122, (1931).
Arch. f. Gewerbepath. u. Gewerbehyg. *2*, 641—663, (1931).
Lehmann, K. B. und F. Flury: Toxikologie und Hygiene der Lösungsmittel, Springer, Berlin 1938.
Lehmann, K. B. und L. Schmidt-Kehl: Arch. f. Hyg. *116*, 131, (1936).
Lewin: Nebenwirkung von Arzneimitteln. S. 576, Hirschfeld, Berlin 1899.
Lewin-Guillery: Wirkung von Arzneimitteln und Giften auf das Auge, Bd. 1, 372, (Berlin 1905).
Oettel: Lehmann-Flury: Toxicologie und Hygiene der Lösungsmittel, Springer, Berlin 1938.
v. Oettingen u. Jiruch: Pharmacology of ethylene glycol. J. of Pharmacology *42*, 555, (1931).
Pflesser, G.: Arch. f. Gewerbepath. und Gewerbehyg. *8*, 591, (1938).
Pohl, J.: Arch. exp. Pathol. u. Pharmakol. *37*, 413, (1896).
Ridder: Terpentinölvergiftung mit Nierenschädigung durch äußerliche Anwendung des Öls, Dtsch. Med. Wschr. 1923, II. 1369.
Schmiedeberg, O.: Grundriß der Pharmakologie. Vogel, Leipzig 1906.
Schwenkenbecher: Arch. f. Anatomie 1904, 121.
Spagnol G. Atti: Acad. Naz. Lincei *8*, 515, (1928).
Starkenstein-Rost-Pohl: Lehrbuch der Toxikologie, Berlin und Wien 1929.

Tyson, H. H.: Arch. ophthalm. (N. Y.) *41*, 459, (1912).
Veley, H.: Lancet 1909, II. 1162.
Vincent, B. B.: Ann. int. Med. *9*, 470—477 (1935).
Witte, Schwenkenbecher, Heymans: zit. b. Lehmann-Flury: Toxicologie und Hygiene d. Lösungsmittel. Springer, Berlin 1938.
Zangger: Die Gasschutzfrage, Huber, Bern 1933.
— Arch. f. Gewerbepath. u. Gewerbehyg. *1*, 139, (1937).

Literaturangaben zu Amido- u. Nitroverbindungen, Alkaloide u. Schlafmittel, Pflanzen- u. Farbstoffe.

Böhm, R.: zit. Heffter u. Heubner: Handb. der exp. Pharmakol., Bd. 2, Teil I, S. 186.
Fränkel, S.: Arzneimittelsynthese 1937, Springer.
Freise, F. W.: Arch. f. Gewerbepath. u. Gewerbehyg. Bd. 3, S. 11, (1932), Bd. 3, S. 1, (1932).
Gellhorn: Das Permeabilitätsproblem, Springer, Berlin 1927.
Goldscheider: zit. bei Poulsson, Lehrbuch der Pharmakol. 1922, Hirzel, Leipzig.
Gougerot, H. et M. Albeaux-Fernet: Acta dermat. vener. (Stockh.) *18*, 424—433, (1937).
Hoffmann: Zbl. f. Gewerbehyg. *3*, 333, (1926).
Imschenetzky, A.: Z. exper. Med. *69*, 113, 125 (1929).
Karrenberg, C. L.: zit. Fühner, Sammlung von Vergiftungsfällen I. 55, (1930).
Lazarew: Über die percutane Resorption von Schlafmitteln Arch. für exper. Pathol. Bd. 168, 162, 1932.
Lewin: Nebenwirkungen von Arzneimitteln, Hirschfeld, Berlin 1899.
Marfori-Bachem: Lehrbuch der klin. Pharamkologie, 1928, Kabitsch.
Myiazaki: Jap. j. of Dermat. *31*, 848—866, u. dtsch. Zusammenfassung 57—64, (1931).
Jap. j. of Dermat. *31*, 637—665 u. dtsch. Zusammenfassung 40—43, (1931), Japanisch.
Milbradt, W.: Z. exp. Med. *87*, 745.
Poulsson, E.: Lehrbuch der Pharmakologie, Hirzel, Leipzig 1937, zit. bei Heffter u. Heubner: Handbuch der exper. Pharmakol. Strychnin.
Schmidt-Kehl u. Waskewitsch: Arch. f. Hyg. *102* 192 (1929).
Toshikazu: Mitt. med. Acad. Kyoto 19, 559, Japanisch.

Literaturangaben zu „Hormone".

Amrhein, F.: J. Amer. Pharm. Assoc. *23*, 182, (1934).
Brommer: Dtsch. Med. Wschr. 1934, I. 570.
Cook: zit. bei Zondek: Hormone des Ovariums, Springer, Berlin 1935.
Deichmann-Grübler u. Meyers: zit. R. Ammon u. E. Dirscherl, Fermente, Hormone, Vitamine 1938, S. 144, Thieme, Leipzig.
Fodor, M. E.: Z. f. Vitaminforschung *3*, 241, (1934).
Grab, W.: Vitamine u. Hormone, Klin. Lehrkurse der Münchn. Med. Wschr. Bd. *15*, 29.
Jakobi: Naunyn-Schmiedebergs Arch. *88*, 333, (1920).
de Jongh, Laqeur u. K. Nehring: Biochem. Z. *163*, 381, (1925).
Kraus u. Voss, 1936: Zit. bei R. Ammon u. E. Dirscherl, 1938, S. 253. Fermente, Hormone, Vitamine, Thieme, Leipzig.
Lauber, I. u. A. Rocholl: Klin. Wschr. II. 1143, (1935).
Matsumoto: Studien über die Resorption der Schleimhaut. Dermat. klin. kaiserl. Univers. Kyoto, Acta Derm. Kyoto *24*, 70, (1934).
Mibradt: Z. f. exper. Med. *87*, 745, (1933).
Pietrowsky, G.: Arch. ital. Sci. farmacol. *3*, 447, (1934).
Pribram, H.: Klin. Wschr. 1935, II. 1534—1536.
Siegwart, H. u. H. Kassowitz: Naunyn-Schmiedebergs Arch. *179*, 524—536 (1935).
Klin. Wschr. 1935, II. 1531—1534.
Toshikazu, A.: Mitt. med. Acad. Kyoto *20*, 119—171, und engl. Zus. 504—507 (1937).
Wallgreen, A.: Münch. Med. Wschr. 1924, I, 10.
Zondek: Hormone des Ovariums, 1935, S. 104, Springer, Wien.
Jadassohn: zit. bei Zondek: Hormone des Ovariums 1935, Springer, Wien.

Literaturangaben zu „Resorptionsfördernde Mittel".

Bernhardt u. Strauch: Ztschr. Klin. Med. *106*, 671 (1927).
Bruns: Galvanochirurgie 1870.
Ehrmann, S.: Wien. Med. Wschr. 1890, Nr. 51.
Frankenhäuser, F. D.: Die physiologischen Grundlagen u. die Technik der Ther. in: Die physikalische Ther. in Einzeldarstellungen von Marcuse u. A. Strasser. H.7, Enke, Stuttgart 1906.
Herzfeld u. Elin: Med. Klin. 1912, 9, 356.
Jamada u. Jodlbauer: Arch. internat. Pharmacodyn. *19*, 215, (1910).

Lassar, O.: Virch. Arch. 7, 157, (1879).
Latzel: Ther. der Gegenwart 1926, 4, 187.
Munk: zit. bei Braun, H.: Die „Lokalanästhesie", Barth, Leipzig 1921.
Parisot: zit. bei Braun.H.: Die „Lokalanästhesie", Barth, Leipzig 1921.
Rein: Z. f. Biol. *81*, 124, (1924);*84*, *41*, 118, (1926).
Dermat. Z. *49*, 137, (1926).
Rothmann: Die Resorption durch die Haut, Handb. d. norm. und pathol. Physiologie, Bd. IV.
Rein, H.: Verh. physikal. med. Ges. Würzburg 40, 105 (1925).
Klin. Wschr. 1925, Nr. 33, 1601.
Schumacher: Über die Resorptionsfähigkeit der tierischen Haut.
Sobieranski, W. v.: Arch. f. exper. Pathol. *31*, 329, 1893.
Stejskal: Zbl. Hautkrh. *26*, 537, (1928).
Unna: Dtsch. med. Wschr. 1926, Nr. 5, S. 197.
Vogel: Virch. Arch. *156*, 566, (1899).
Wagner u. Herzog: Wien. med. Blätter 1866, 6, S. 171.
Wibradt: Ztschr. oper. Med. *78*, 745.
Wild: Brit. med. J. 22, VII, 161, (1911).
Winternitz: Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol. 28, 405 (1897).
Winternitz u. Naumann: Deutsch. med. Wschr. 1929, II. 1828.
Zwick: J. amer. med. Assoc. 83, 1821, (1924).

Lebenslauf.

Am 12. Juni 1910 wurde ich, Ferdinand W i n h e i m als Sohn des städt. Angestellten Ludwig W i n h e i m und dessen Ehefrau Elise geb. Ebert in Unterdürrbach geboren. Nach 5 Jahren Volksschulbesuch in Unterdürrbach besuchte ich das Humanistische Neue Gymnasium in Würzburg, wo ich zu Ostern 1932 das Abitur ablegte. Zum Sommersemester 1932 immatrikulierte ich mich an der Maximilians-Universität zu Würzburg für Vollmedizin. Nach dem 5. Semester machte ich die vorärztliche Prüfung und belegte nach 3 weiteren Semestern an der hiesigen Klinik ein Semester in Berlin, woselbst ich als SS-Junker der SS-Verfügungstruppe die Vorlesungen der Militär-Ärztlichen Akademie hörte. Das 11. Semester war ich wieder an der Universität Würzburg und bestand hier am 16. Nov. 1937 das medizinische Staatsexamen.

Hiermit versichere ich ehrenwörtlich, daß außer der angegebenen Literatur keine weitere Beihilfe stattgefunden hat.

Ferdinand Winheim.